

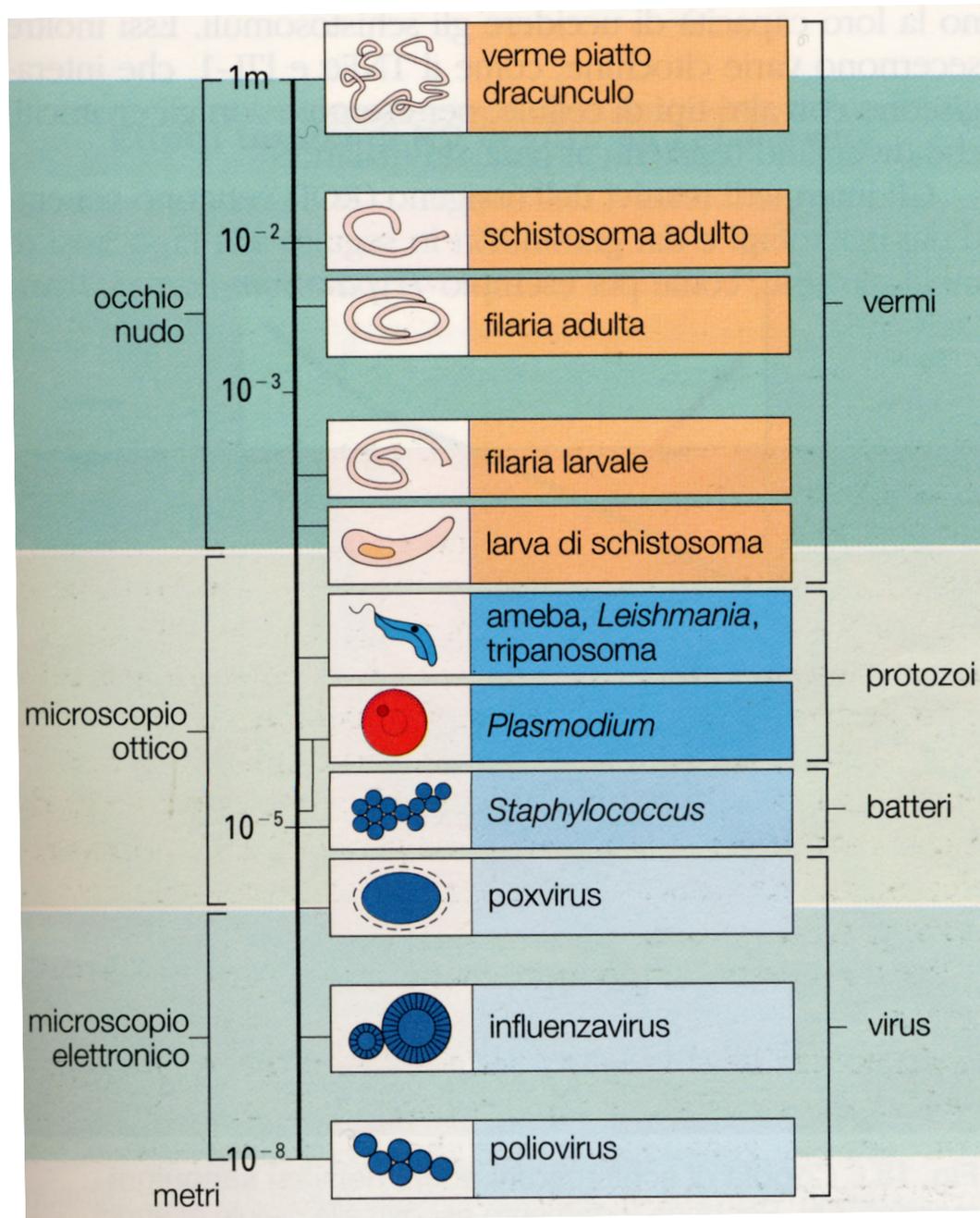
**Corso di Patologia Generale- I anno  
Prof. Soriani**

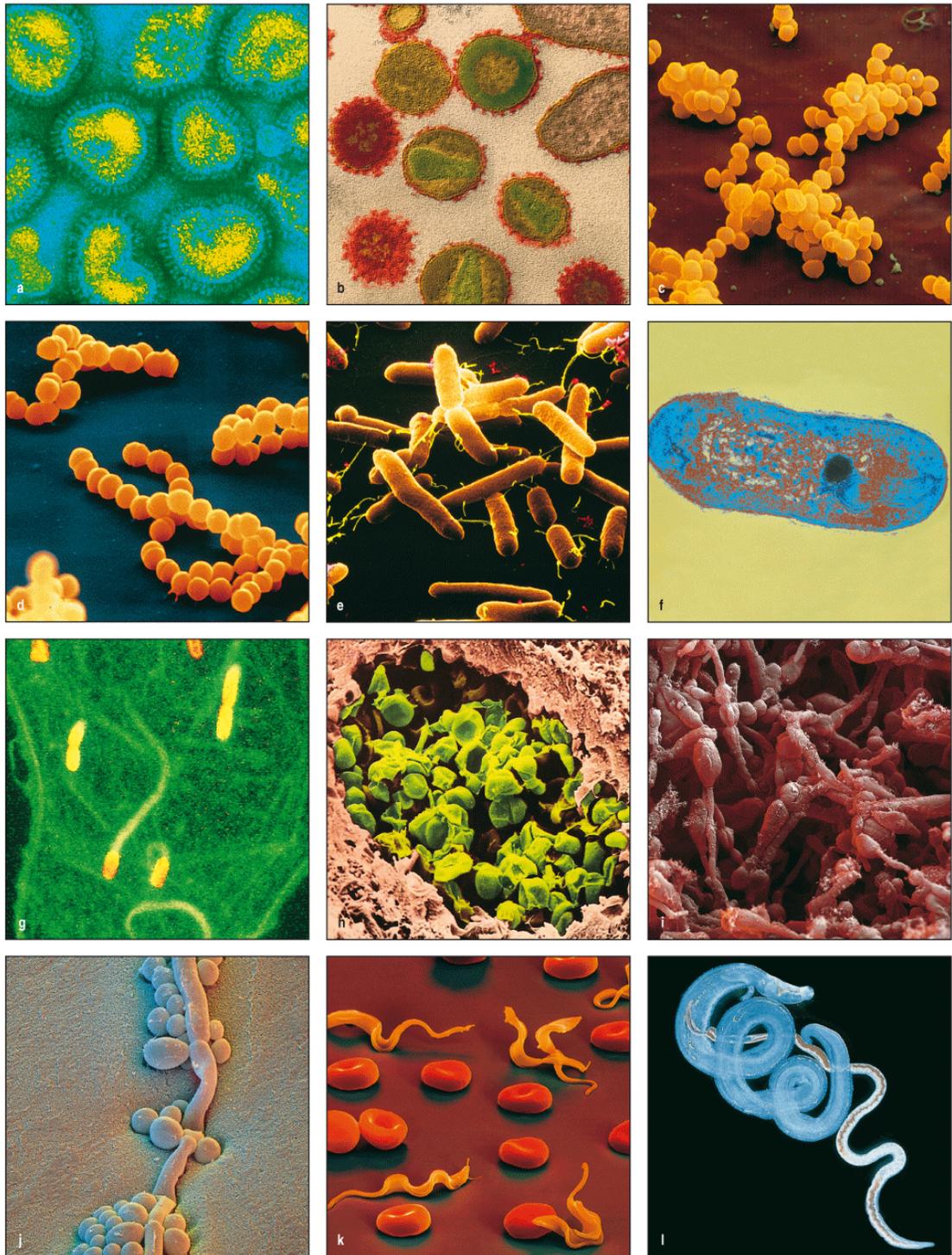
**Lezione 25/11/2024**

**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

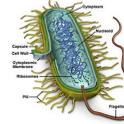
-Mycoplasmi

-Protozoi

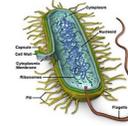
-Funghi

-Elminti

-Prioni



# I Batteri



I batteri sono microrganismi, contenenti DNA o RNA, con dimensioni comprese tra 0,5 e 0,8  $\mu$ , 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)

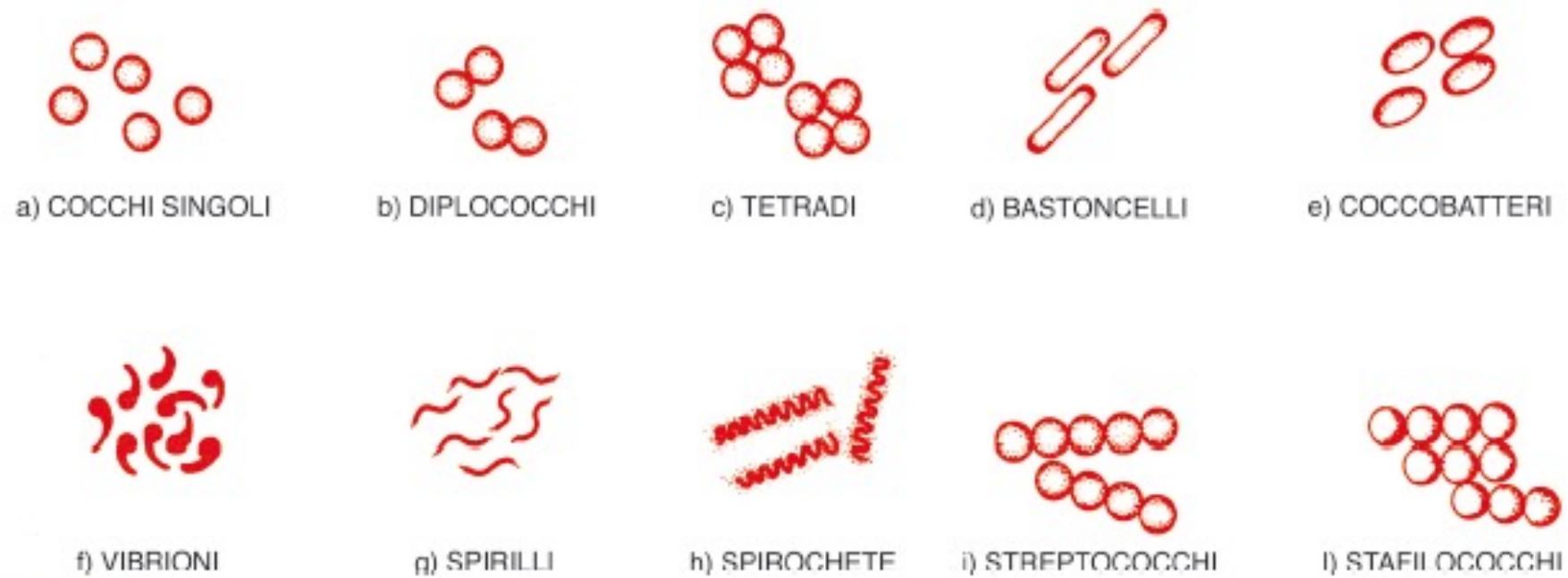
Gli effetti patologici prodotti dai microrganismi dipendono solo parzialmente dalla loro presenza, nella maggior parte dei casi vengono provocati da molecole da essi sintetizzate, definite **tossine batteriche**, che vengono distinte in esotossine ed endotossine.

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

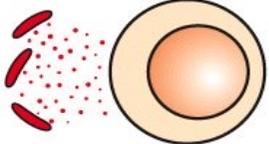
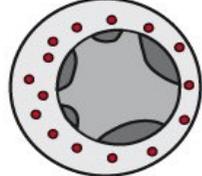
Le tossine batteriche agiscono dannosamente sulla cellula dell'ospite.

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**

<b>PRINCIPALI DIFFERENZE</b>	<b>ESOTOSSINE</b>	<b>ENDOTOSSINE</b>
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



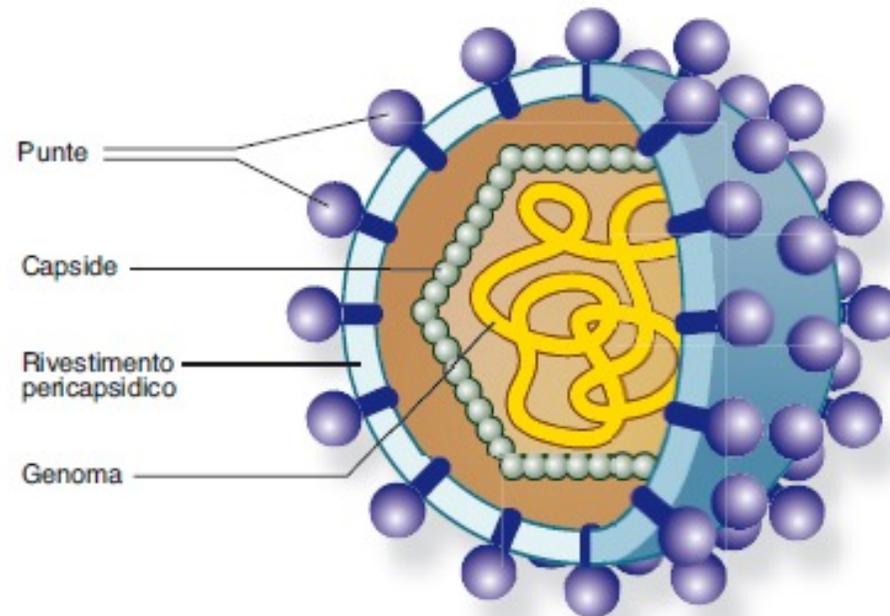
I virus sono entità biologiche di piccolissime dimensioni, sono forniti di un genoma trasmissibile alla progenie ma sono incapaci di riproduzione autonoma per cui la loro replicazione è effettuata dalle cellule in cui essi sono penetrati.

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 è 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.

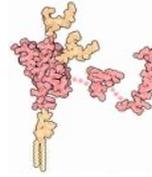
**TABELLA 4.2.**  
**Esempi di classificazione dei virus a RNA e dei virus a DNA**

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>Morbilivirus</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**.

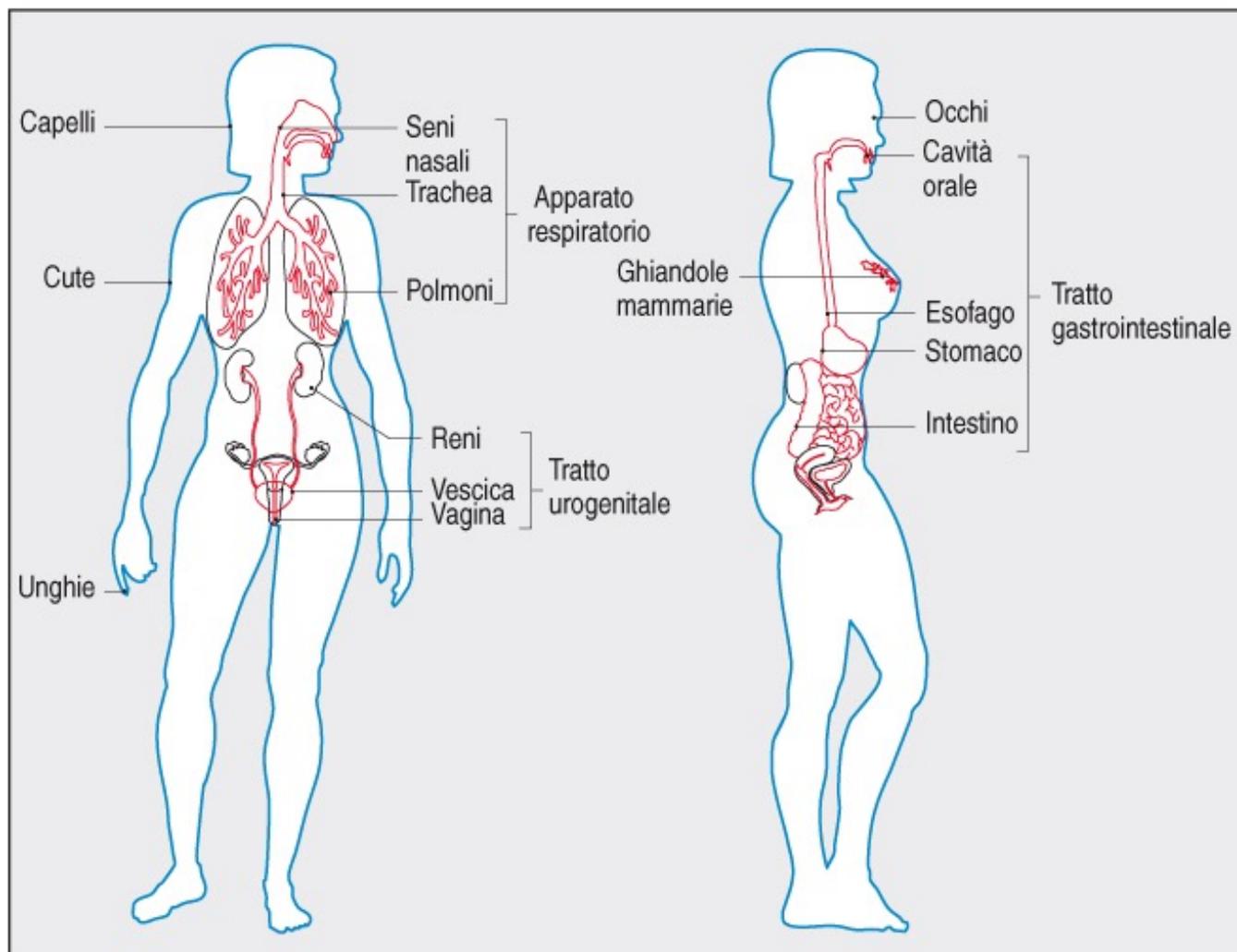
i.e. malattia di Creutzfeld-Jacob

## *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.

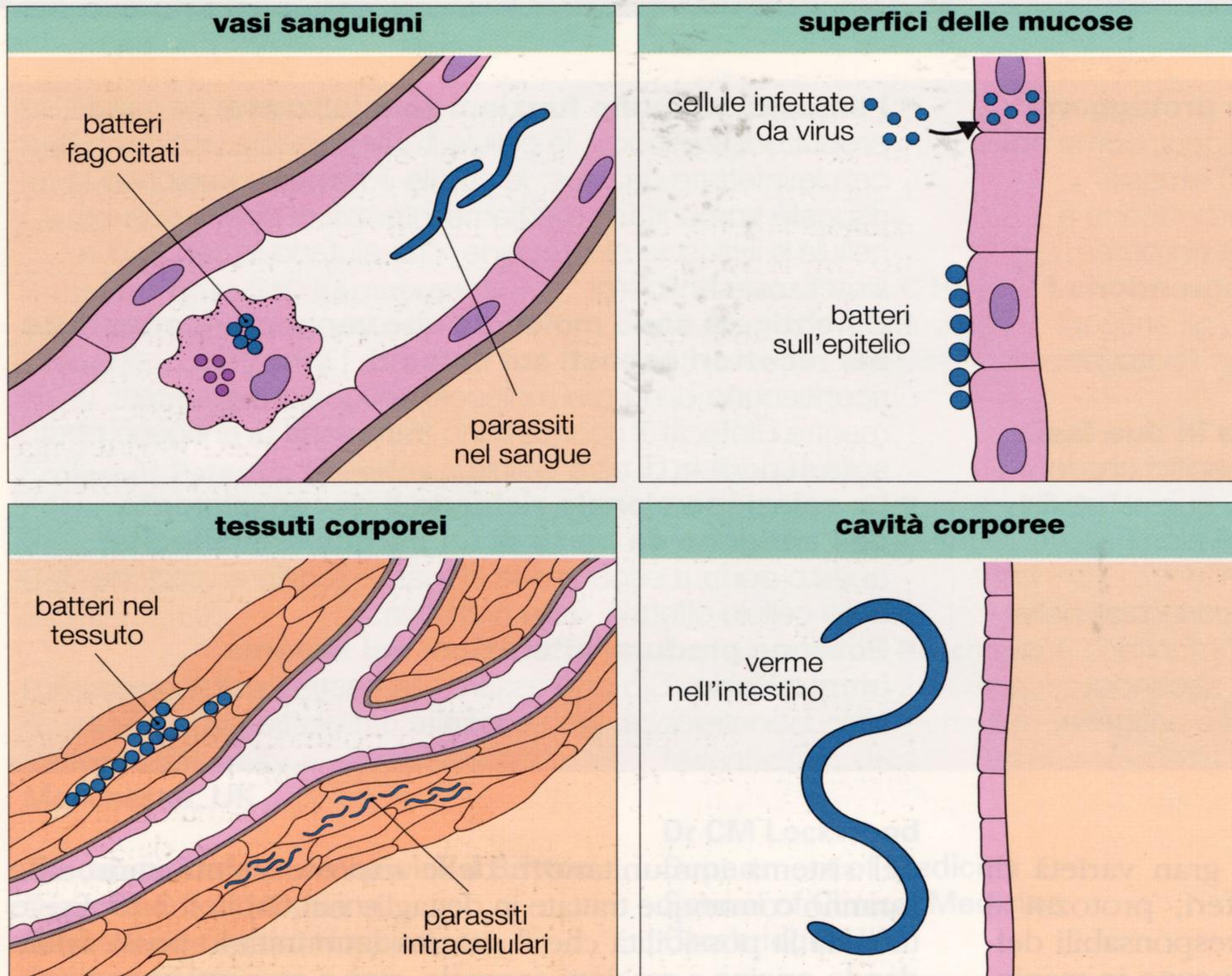
# Quali sono le porte dell'invasione?

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.

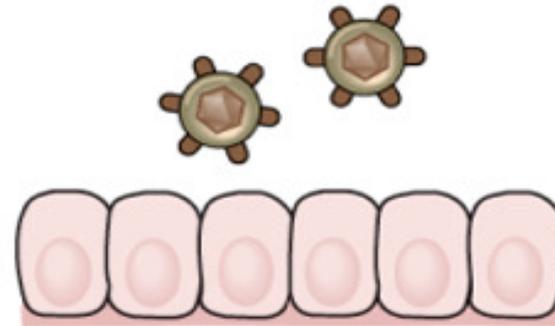
*I microrganismi incontrano molti ostacoli !!!!!*

- scudo corneo dell' epidermide

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

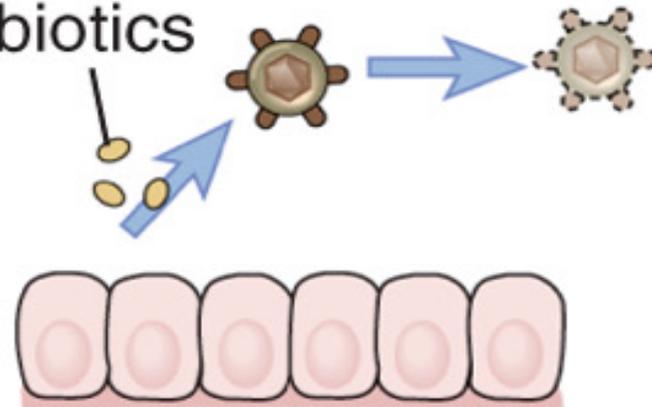
**LE BARRIERE EPITELIALI** sono il primo fronte delle difese immunitarie !!!!

**Barriera fisica  
all' infezione**



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

Peptide  
antibiotics



## ***LE DIFESE NATURALI DELL'OSPITE***

-barriere meccanico-chimiche

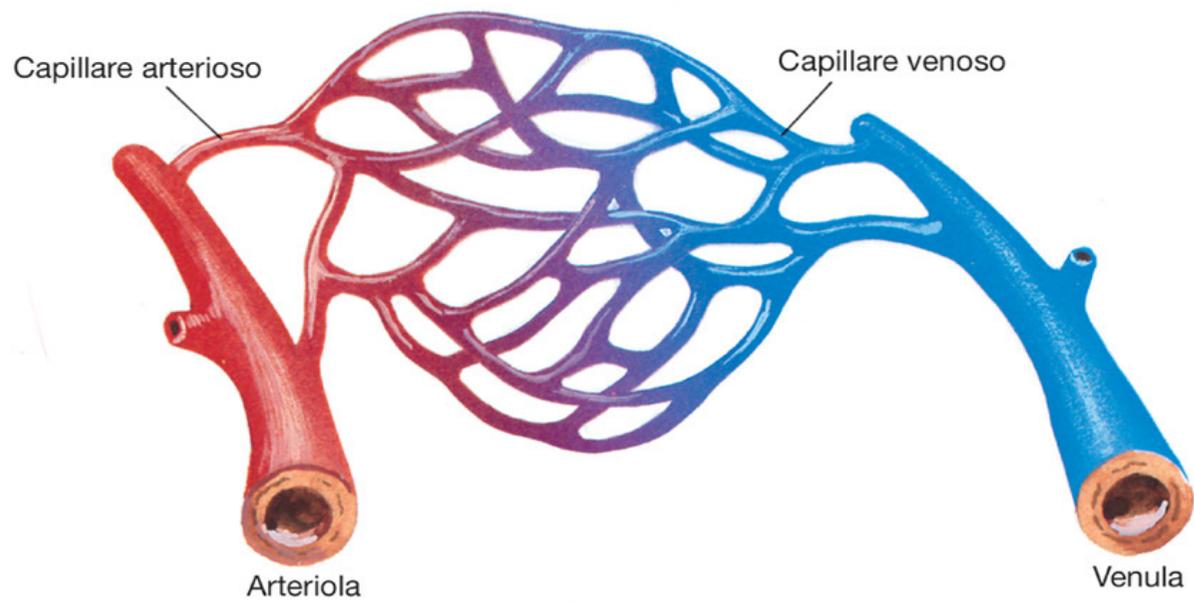
*-fattori dell'immunità naturale (resistenza innata)*

*-fattori dell'immunità specifica (difesa adattativa)*

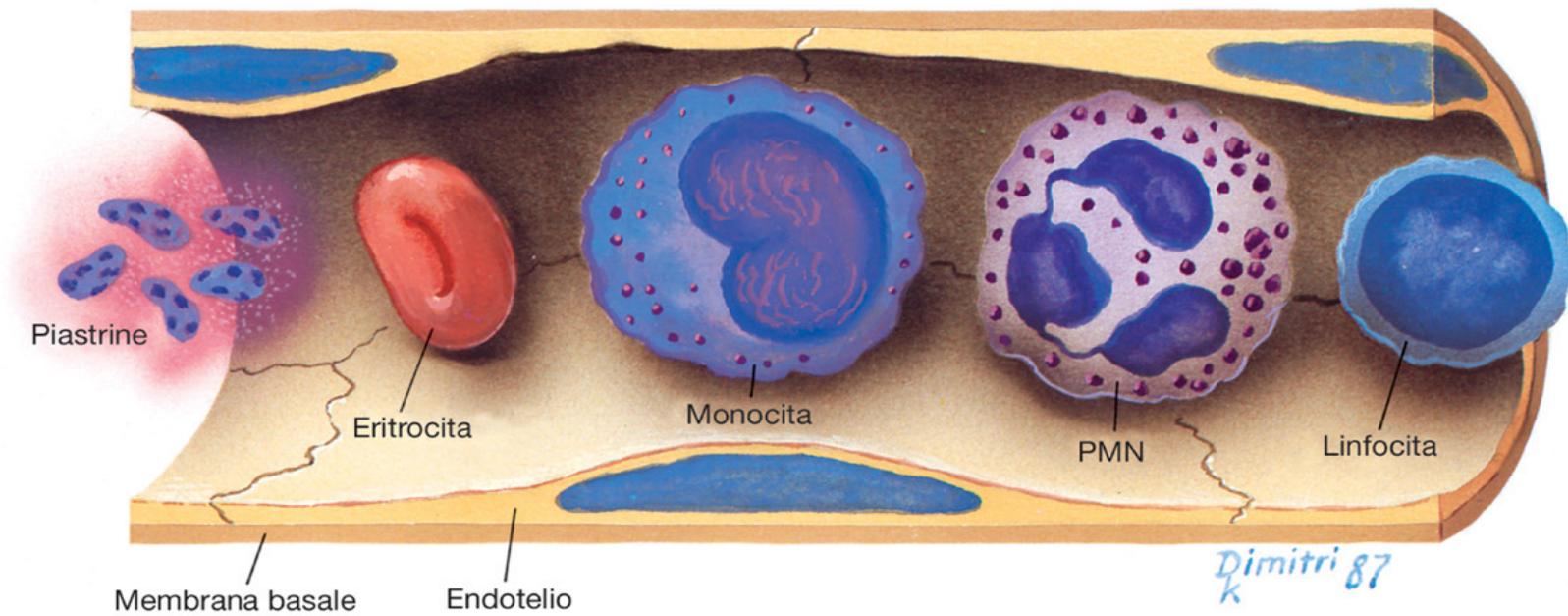
## LE CELLULE EMATICHE

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  $-80^{\circ}$  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 /mm<sup>3</sup>).
- 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.

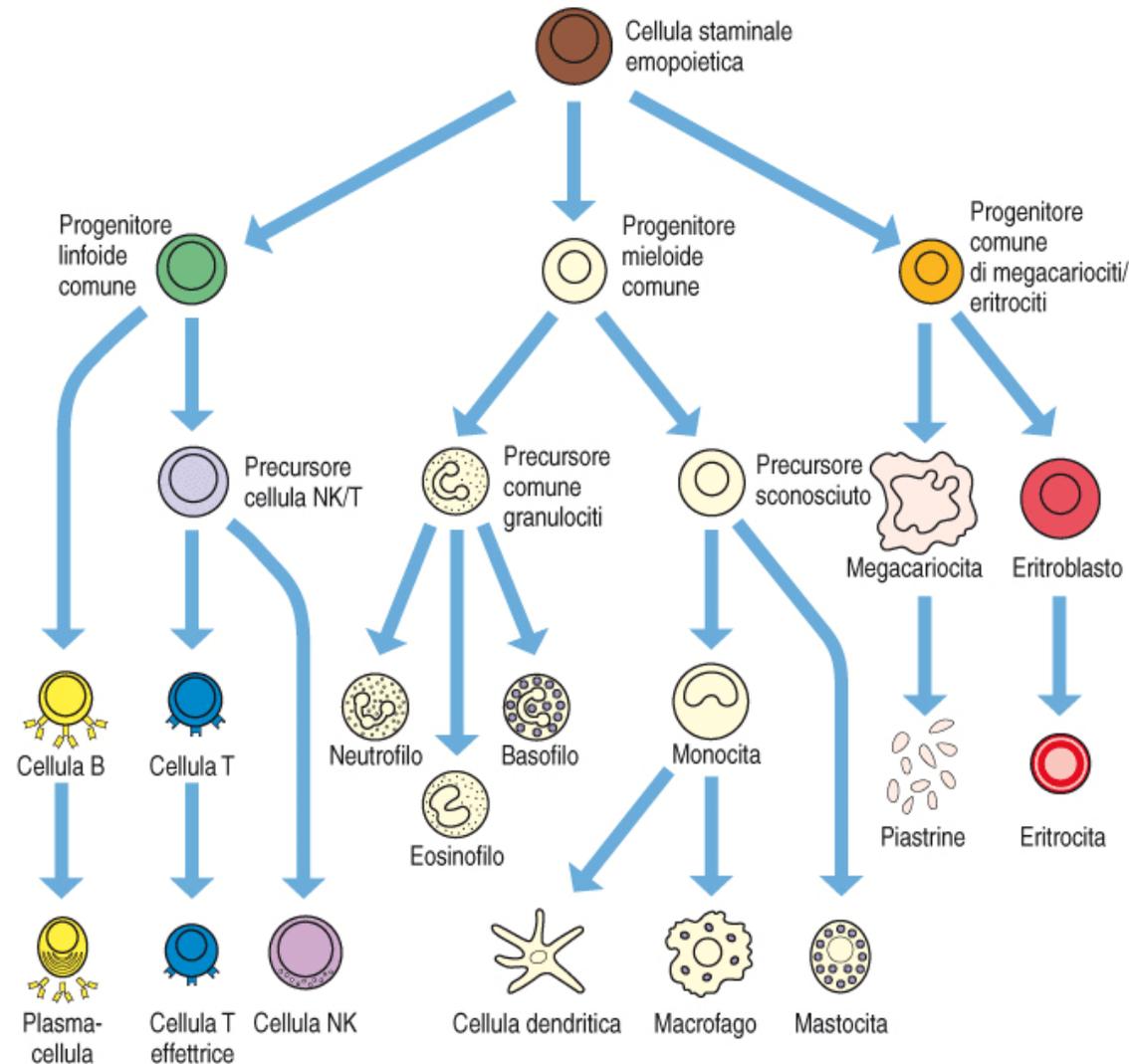
In questo modo e' possibile distinguere i granulociti in neutrofili, eosinofili (o acidofili) e basofili.

- 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 %

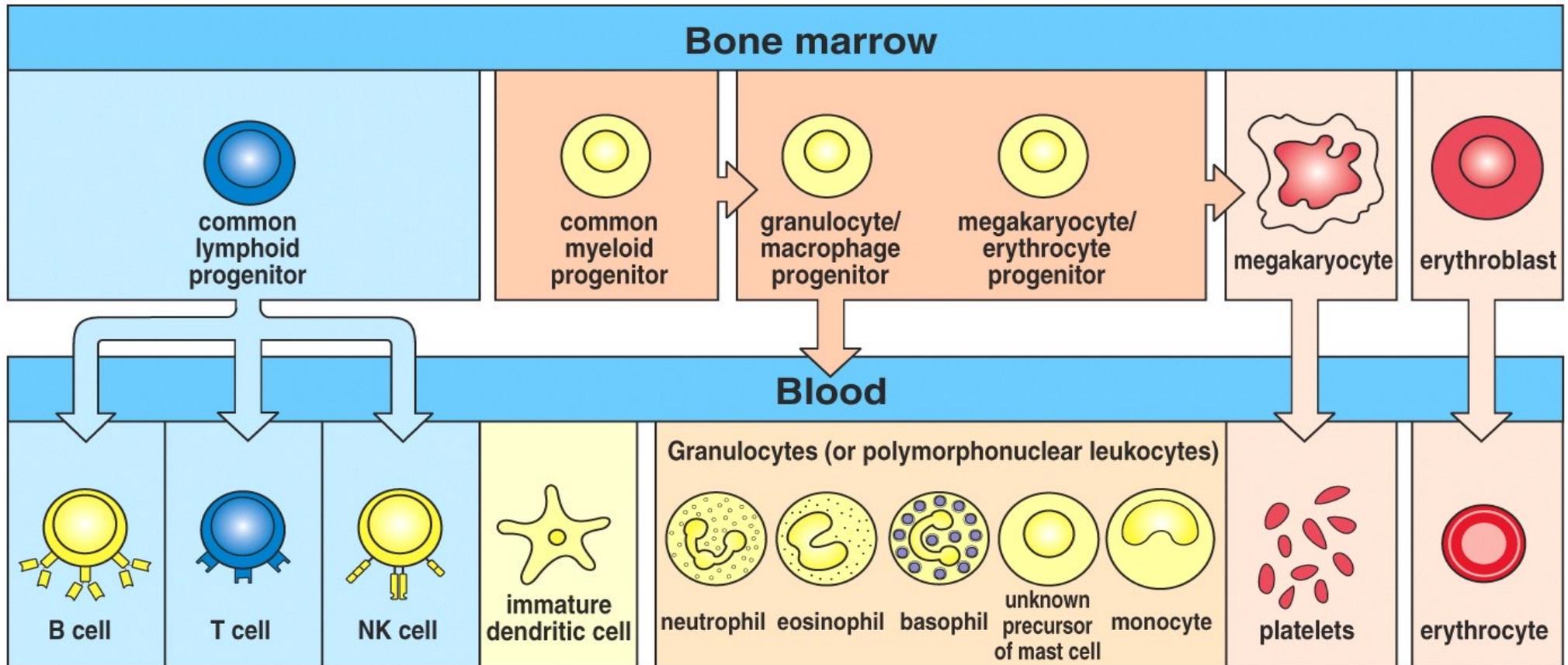
# I LEUCOCITI: il fronte di attacco specializzato del sistema immunitario/infiammatorio

<b>TABLE 2-4</b>		<b>Normal adult blood cell counts</b>	
<b>Cell type</b>	<b>Cells/mm<sup>3</sup></b>	<b>Total leukocytes (%)</b>	
Red blood cells	$5.0 \times 10^6$		
Platelets	$2.5 \times 10^5$		
Leukocytes	$7.3 \times 10^3$		
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	$1 \times 10^2$	0,5	

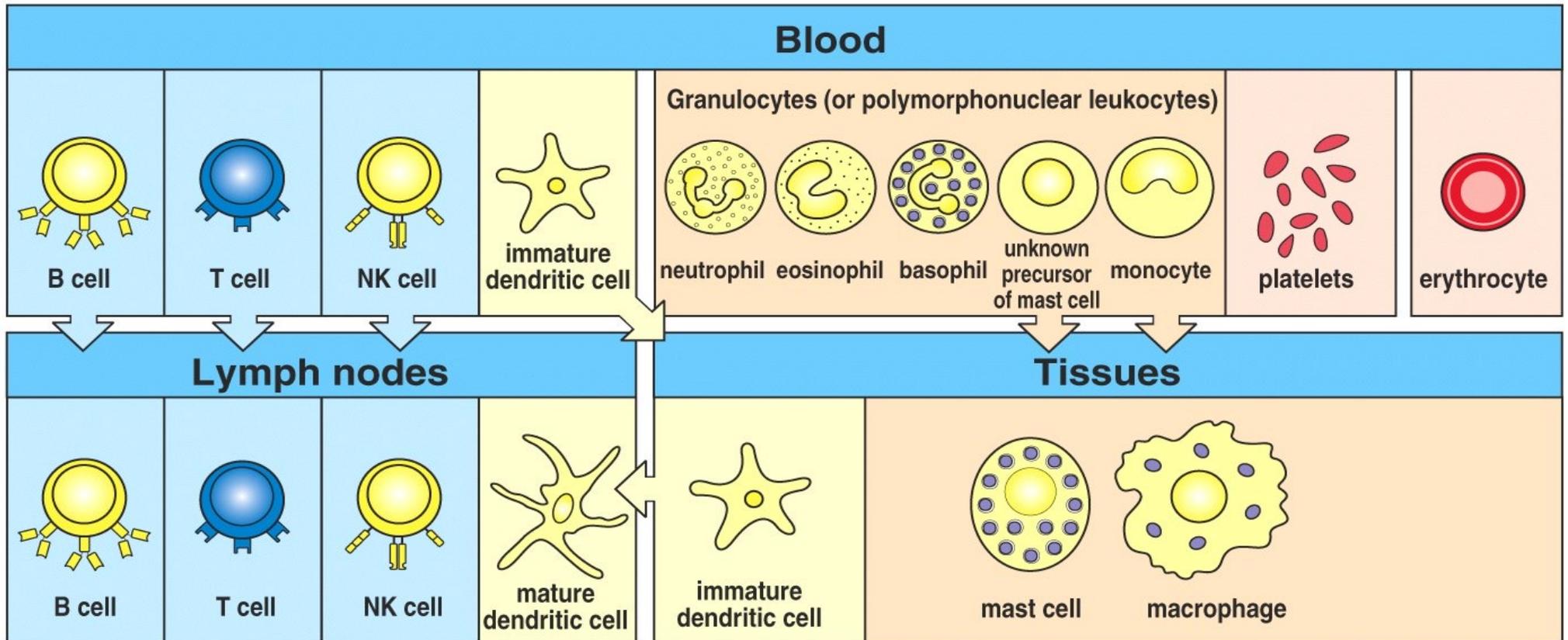
# LE CELLULE EMATICHE DERIVANO DA UNA CELLULA COMUNE PRESENTE NEL MIDOLLO OSSEO

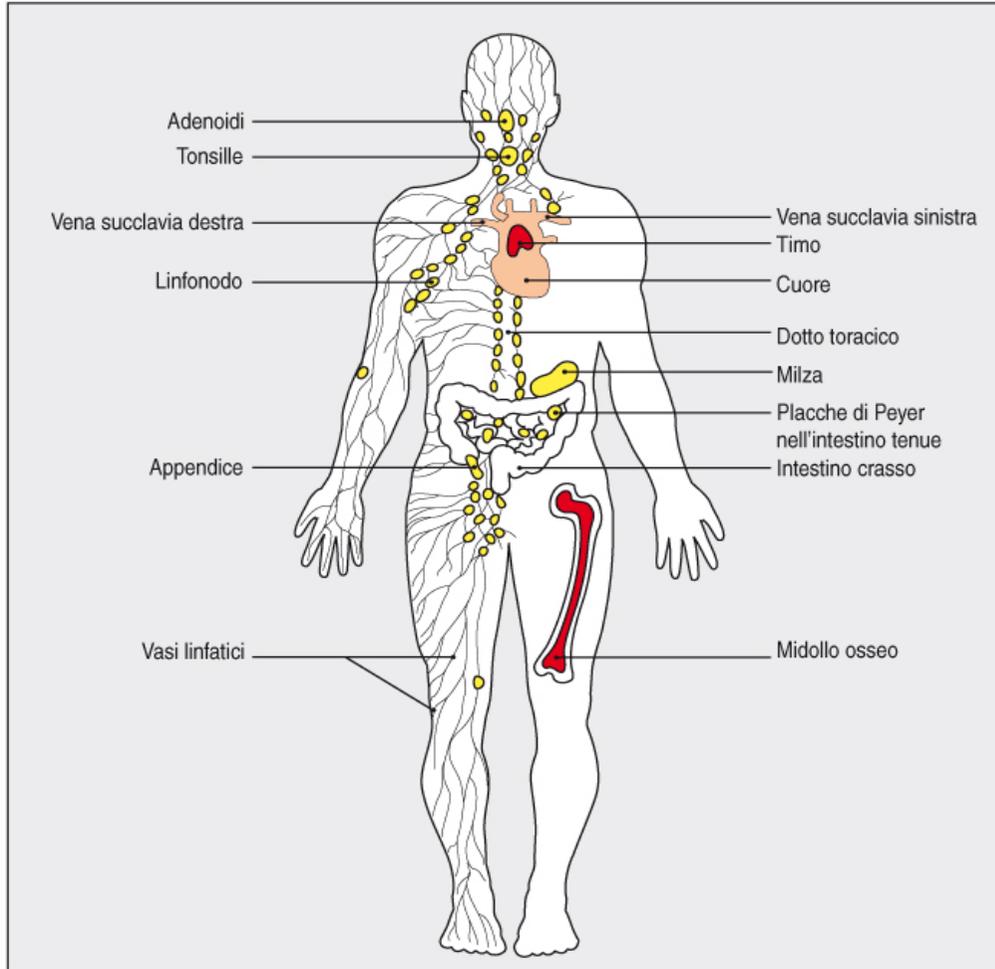


# I LEUCOCITI CIRCOLANTI NEL SANGUE

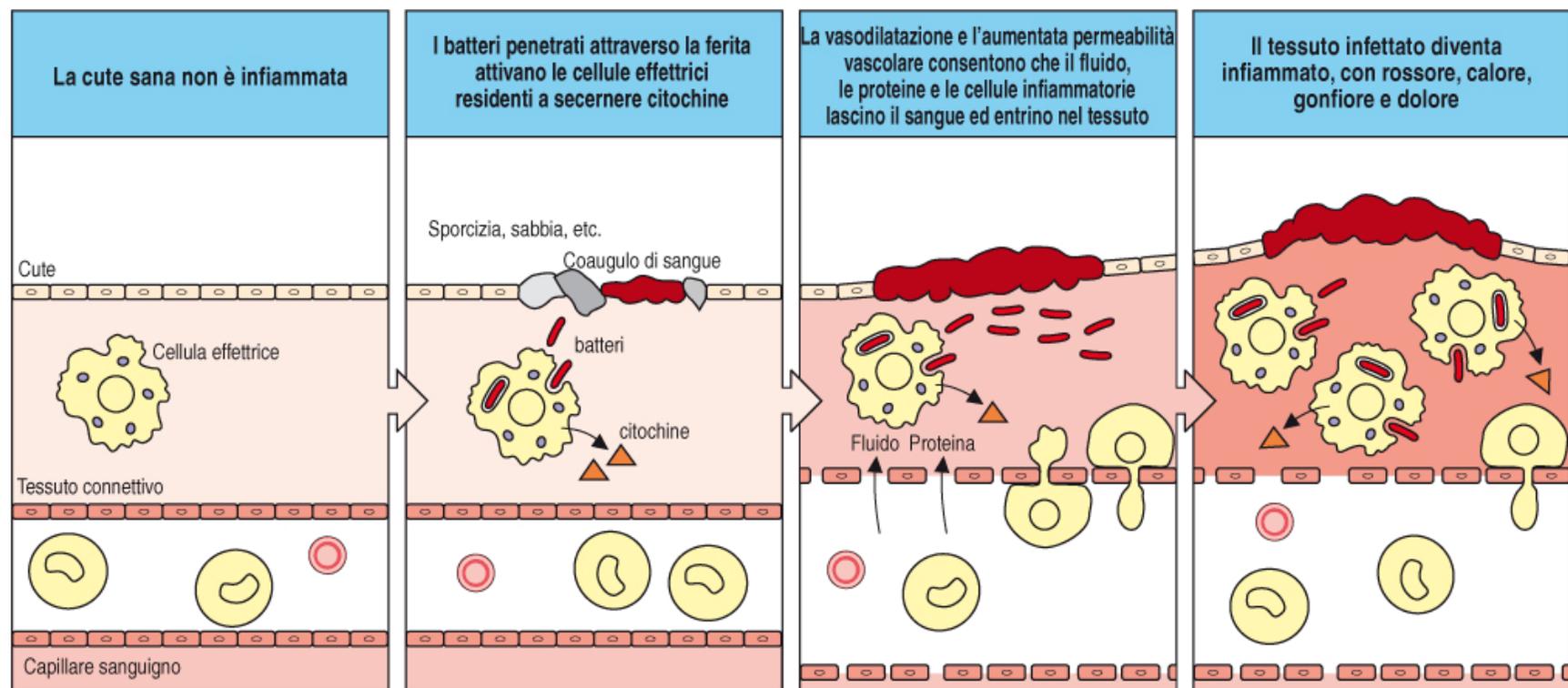


# I LEUCOCITI PRESENTI NEI TESSUTI LINFOIDI E NON-LINFOIDI





**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.

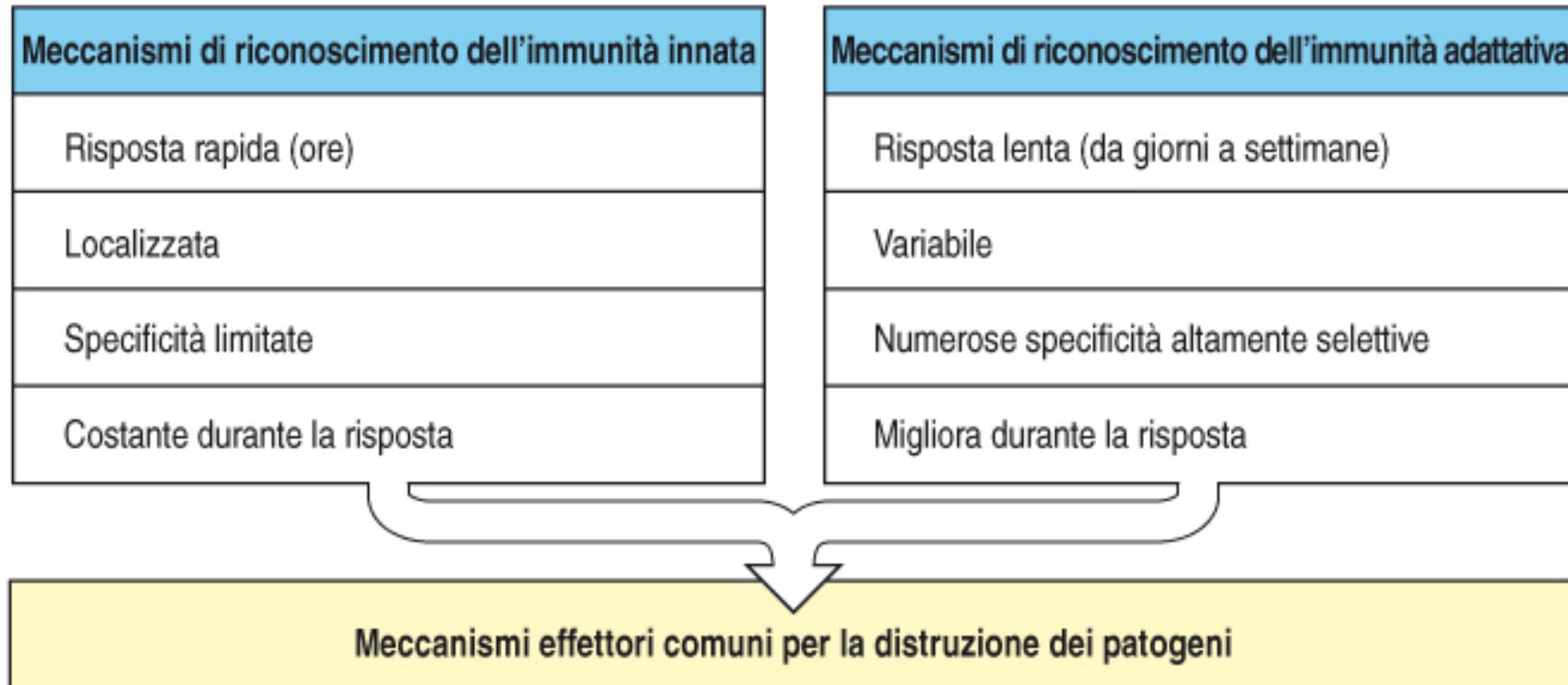


**Figura 1.8 Meccanismi dell'immunità innata che stabiliscono uno stato di infiammazione nei siti di infezione.** In figura sono illustrati gli eventi che seguono l'abrasione della cute. I batteri invadono il tessuto connettivo sottostante e stimolano la risposta immunitaria innata.

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.

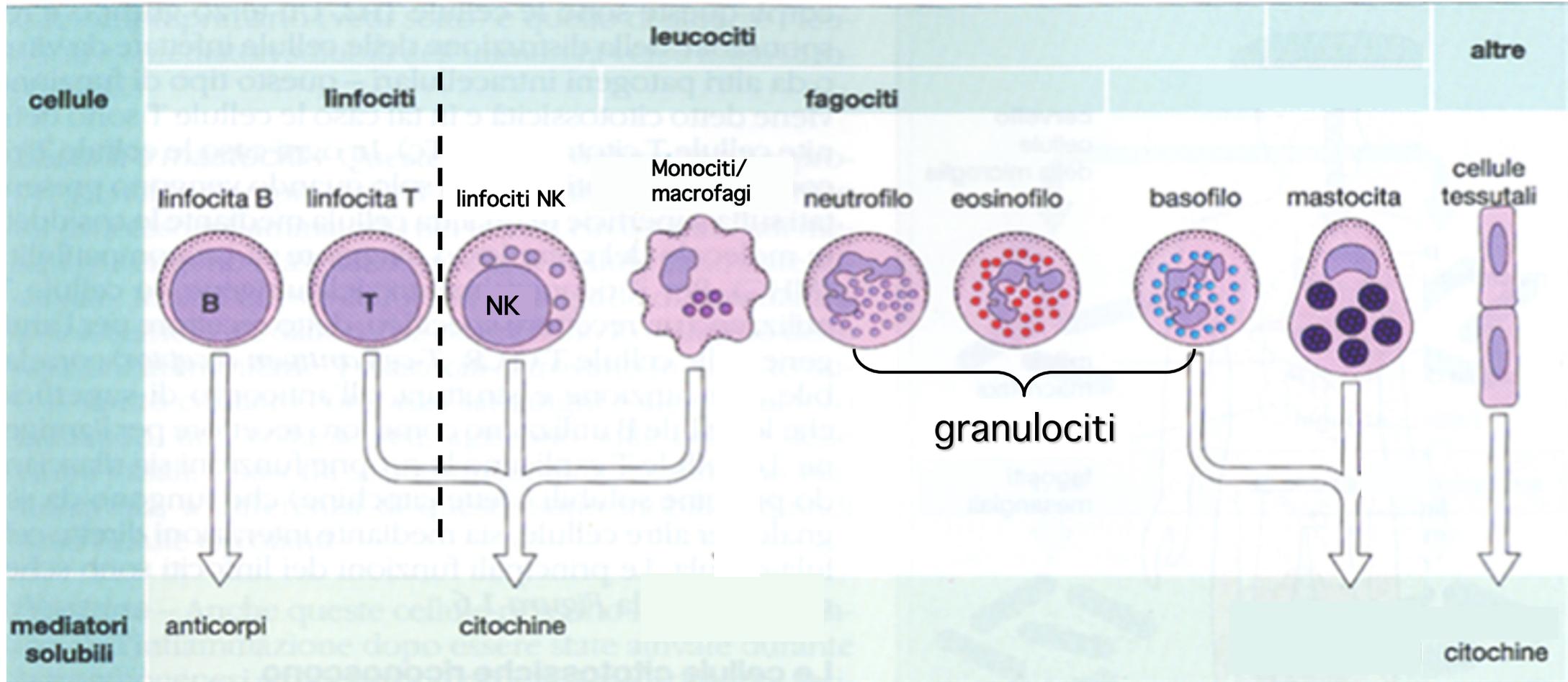
Ha la funzione di eliminare l'infezione e conferire protezione.

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

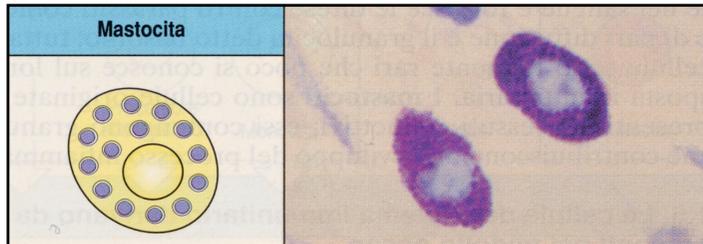
Immunità  
adattativa

Immunità innata

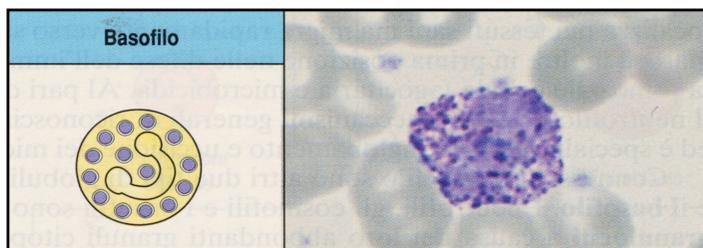
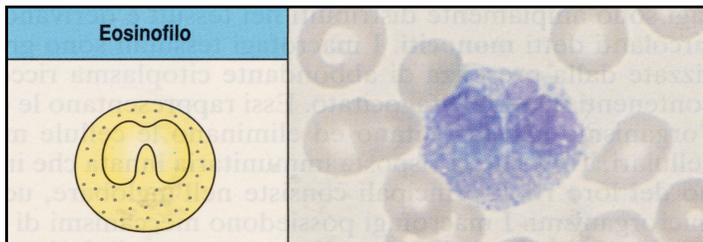
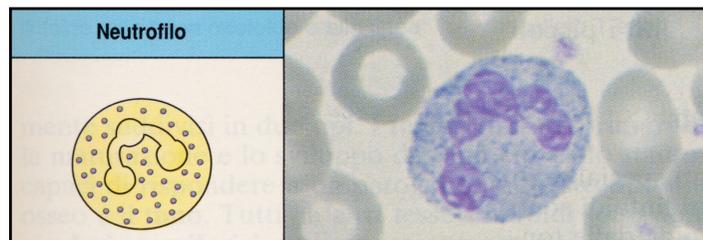


# LE CELLULE DELL' INFIAMMAZIONE/IMMUNITÀ INNATA

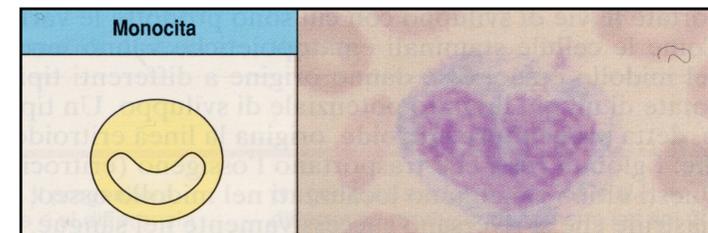
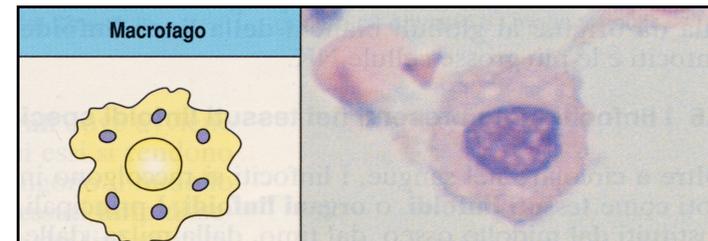
## I Mastociti



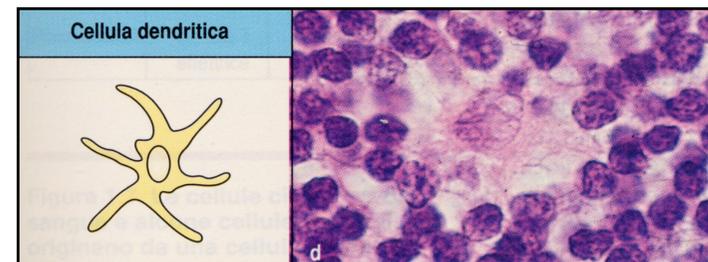
## I Granulociti



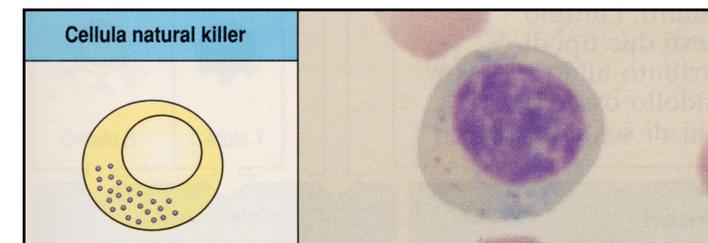
## I Monociti-Macrofagi



## Le Cellule Dendritiche

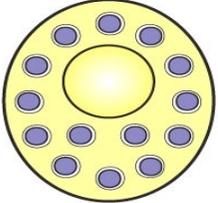


## Le cellule Natural Killer (NK)

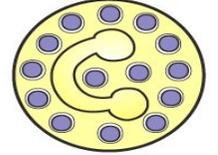
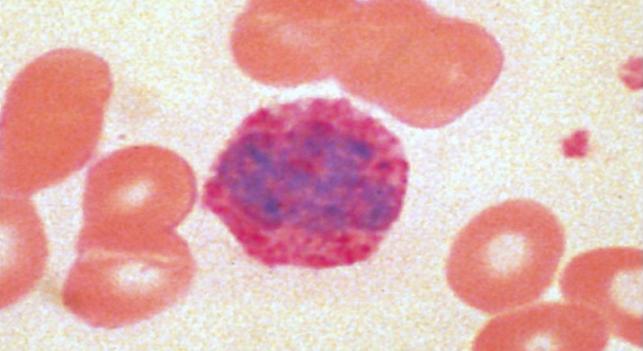


# INVASIONE MICROBICA: QUALI CELLULE SE NE ACCORGONO ?

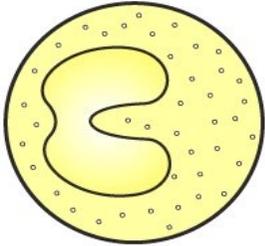
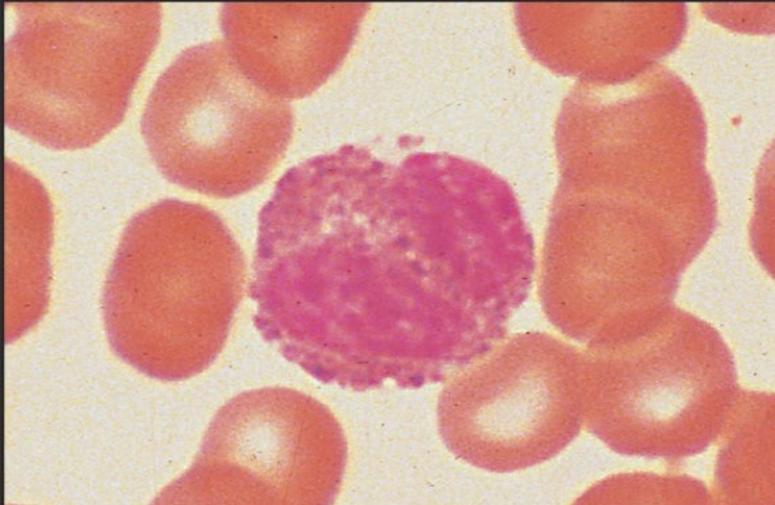
## MASTOCITI: SENTINELLE TISSUTALI

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 1139 651 1174">Basophil</p> 		<p data-bbox="1563 1251 1800 1334">Release of histamine</p>
---	--	---

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

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

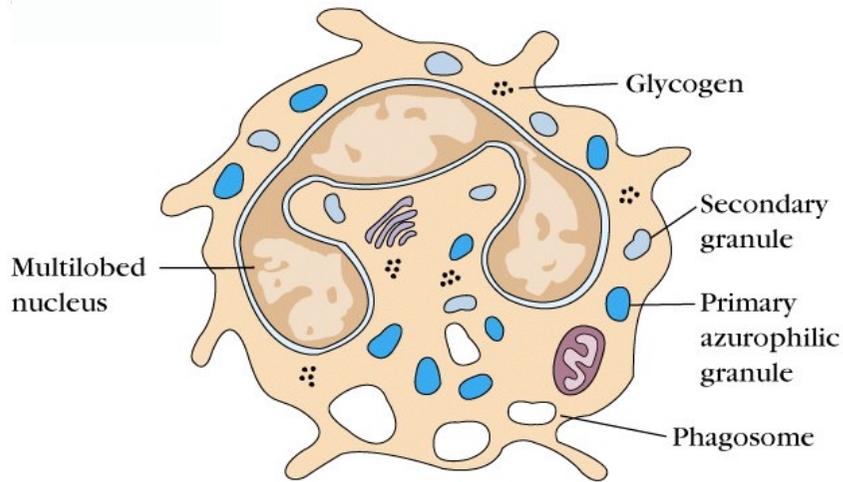
## *Nobel Lecture*

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

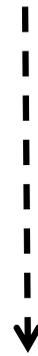
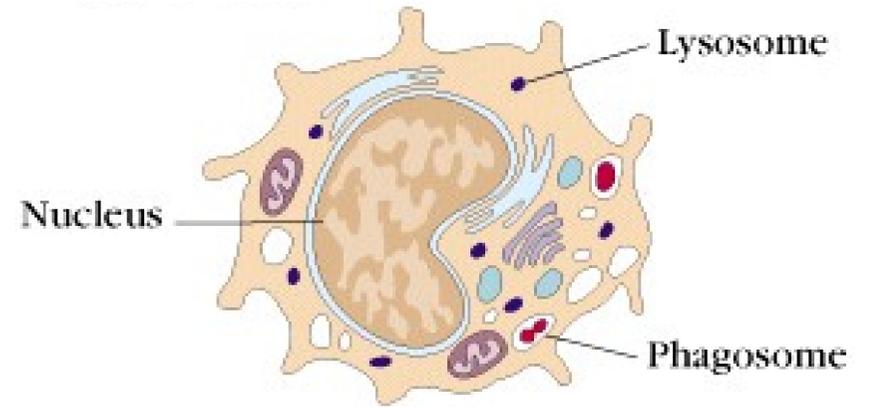
# Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiammazione

## 1. I fagociti

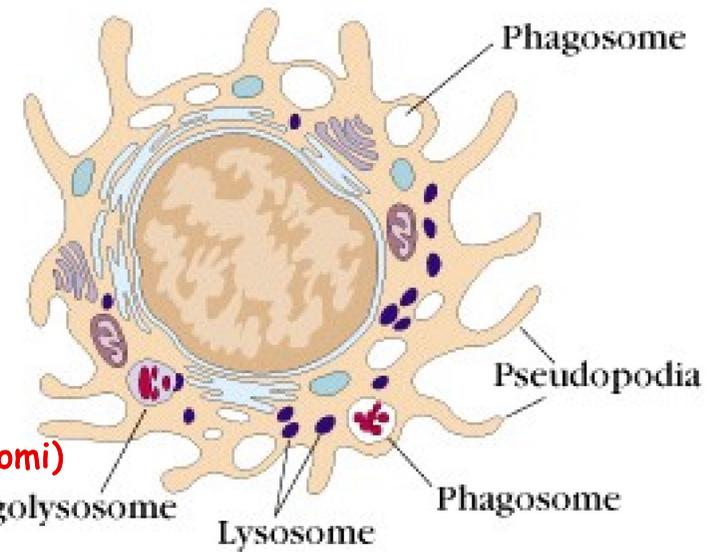
granulociti  
neutrofili  
(circolanti)



monociti  
(circolanti)

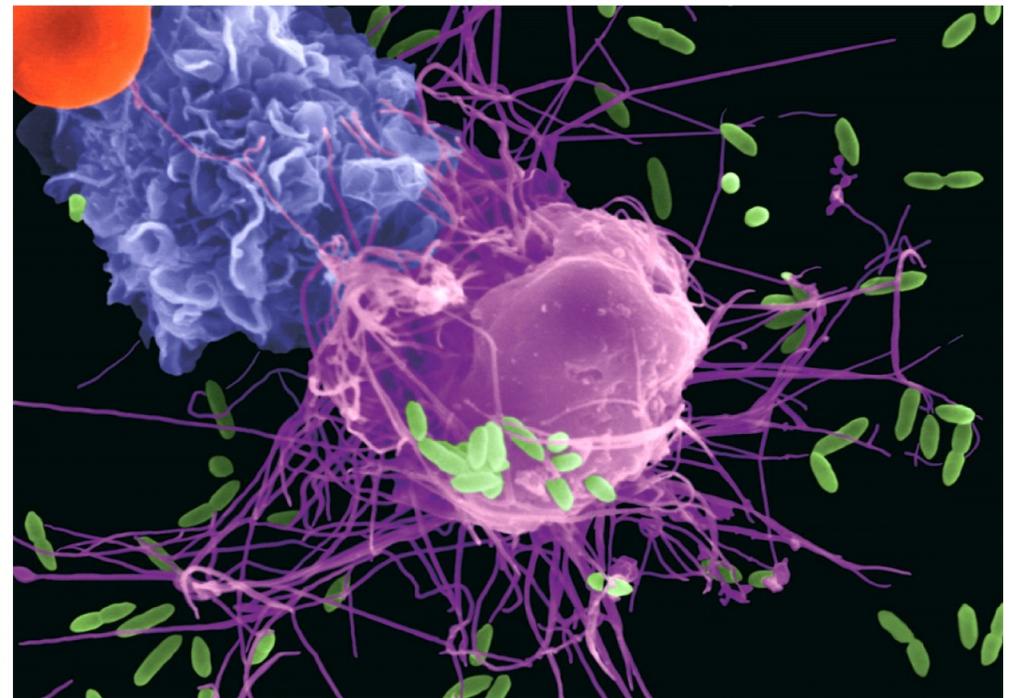
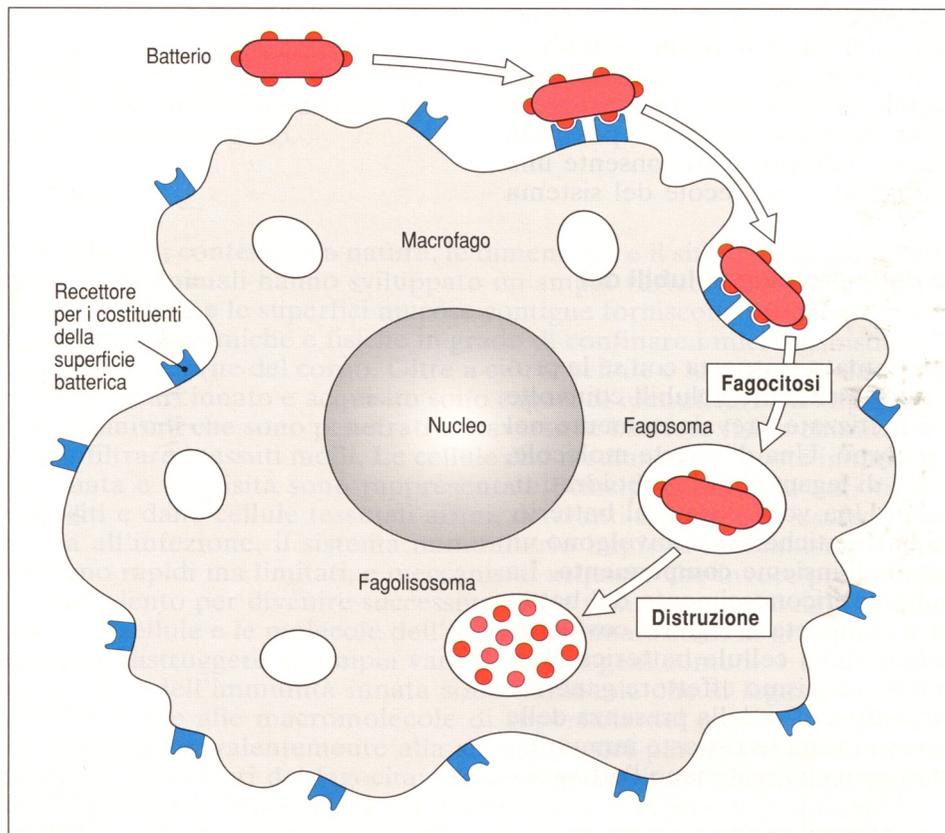
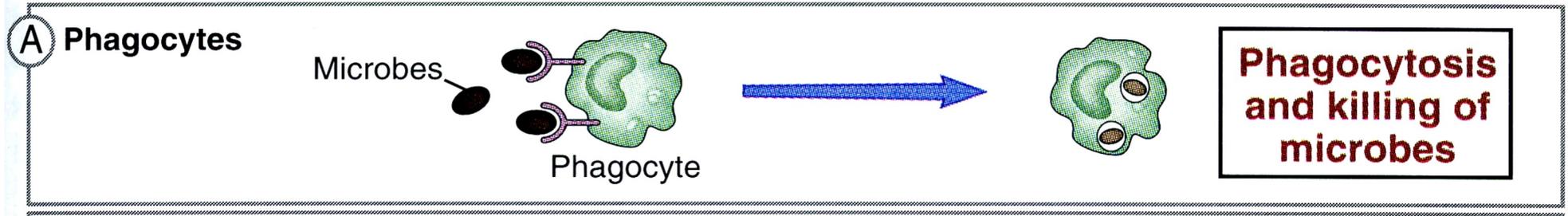


macrofagi  
(tissutali)

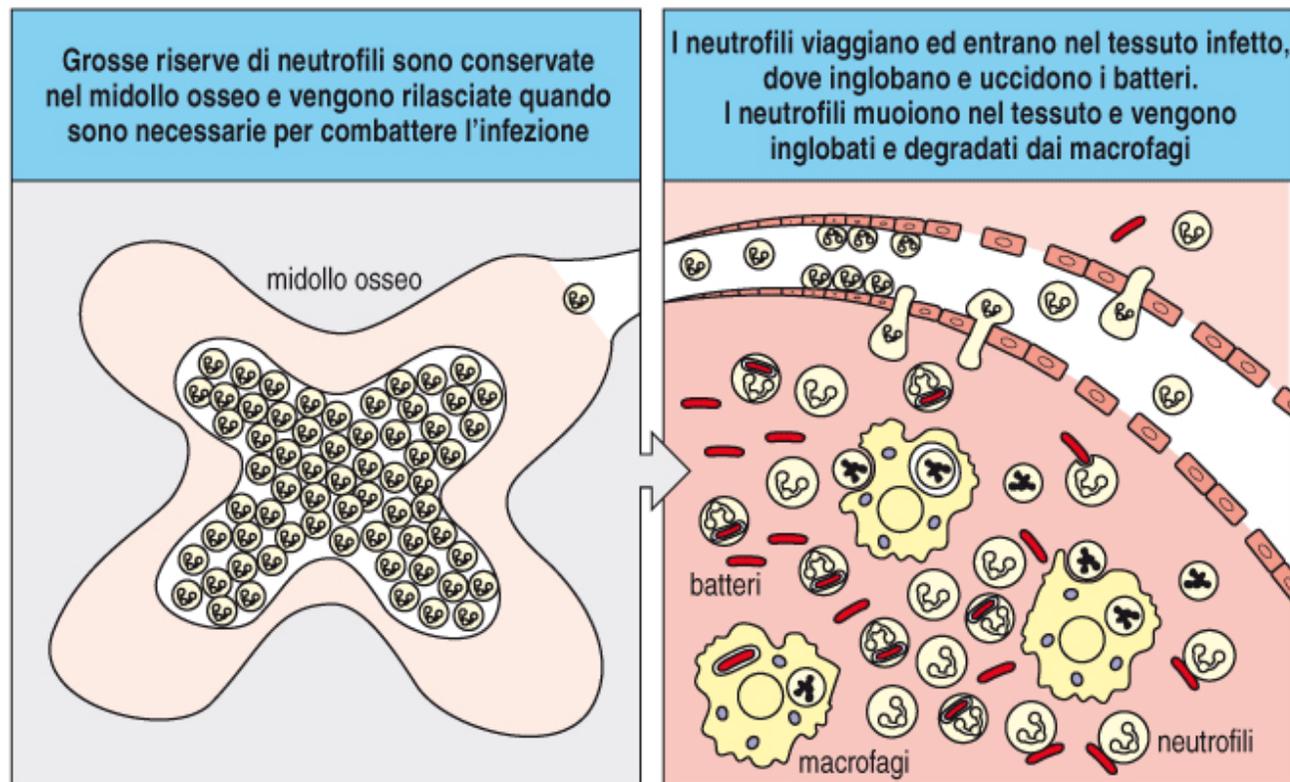


- Aumento di dimensioni di 5-10 volte
- Aumento del numero di organelli (lisosomi)
- Aumento della capacità fagocitica

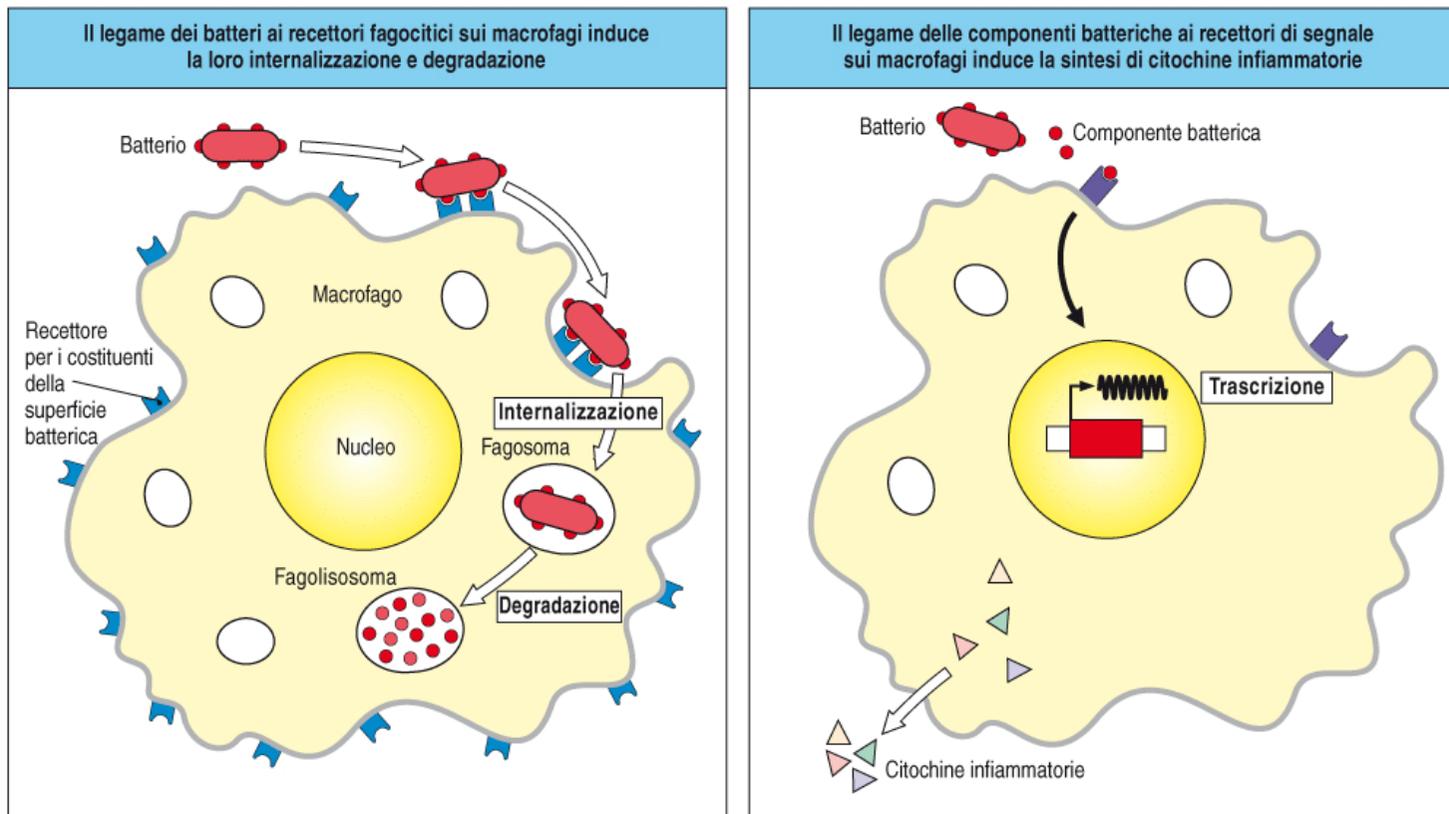
# La Fagocitosi



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

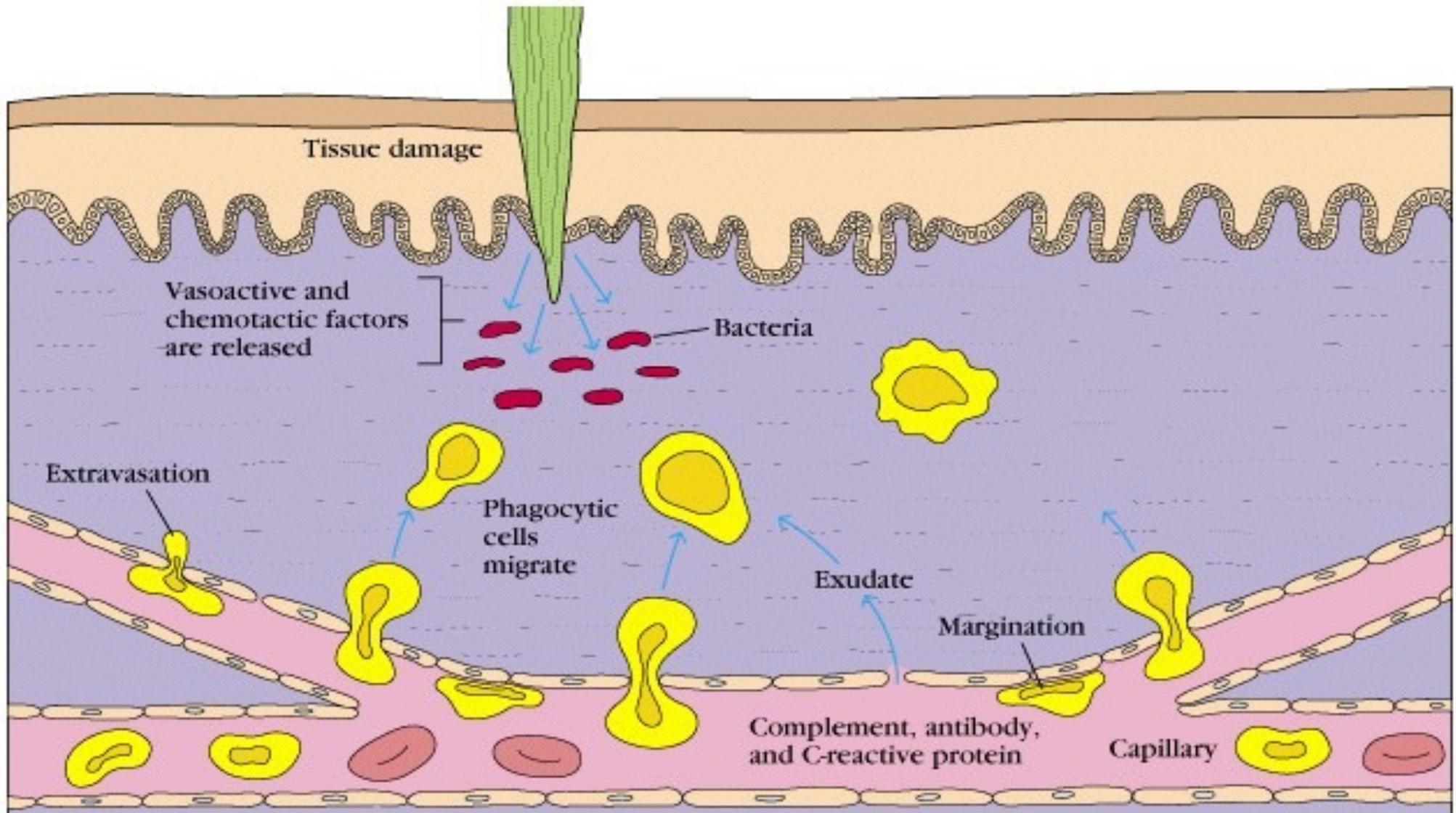


**Figura 1.16** I neutrofili sono immagazzinati nel midollo osseo e si dirigono numerosi nei luoghi dell'infezione, dove agiscono e poi muiono. Un neutrofilo, dopo un ciclo di ingestione e uccisione di batteri, muore. I neutrofili morti sono infine rimossi dai macrofagi tissutali a vita lunga e quindi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



**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**

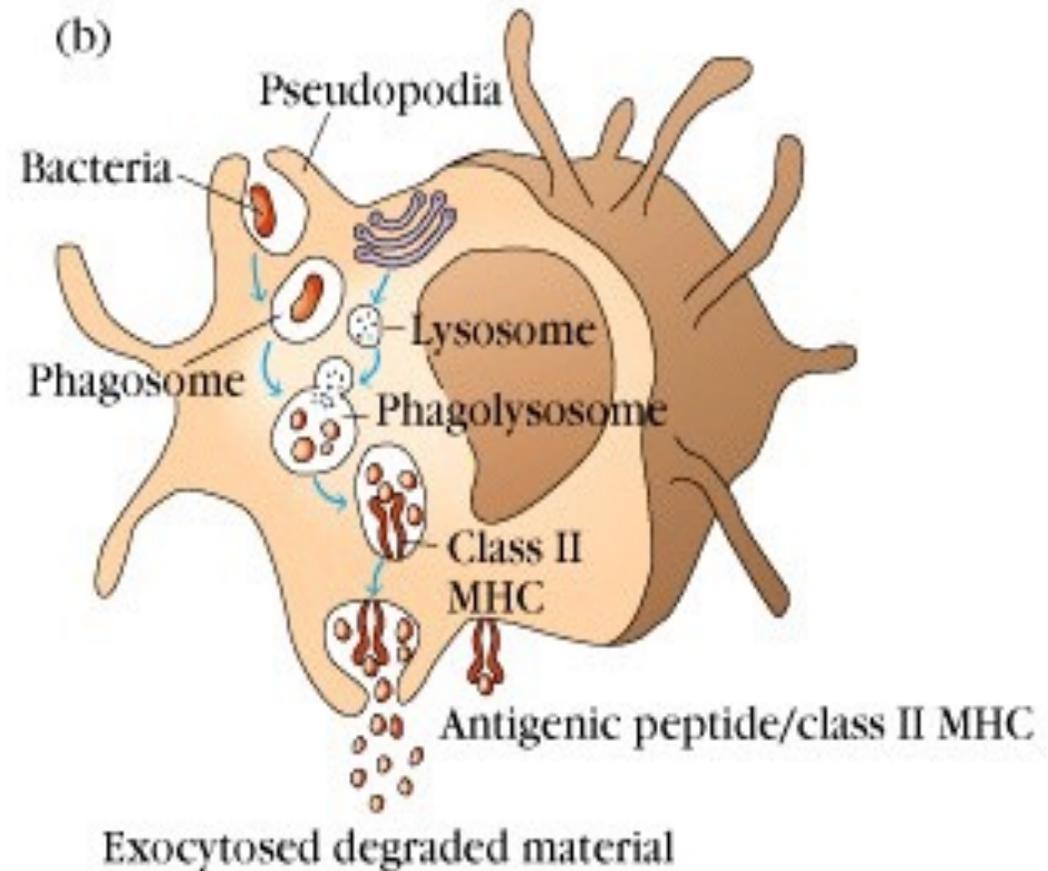
# Phagocytosis

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

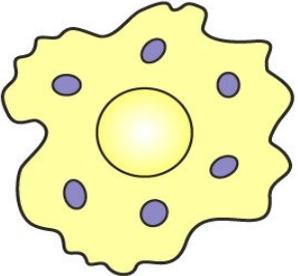
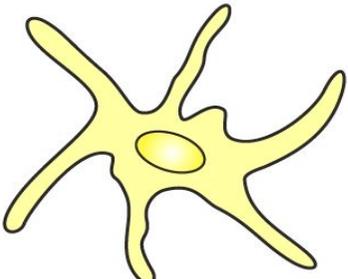
Cell	Activated function
<p data-bbox="367 435 853 536"><b>Macrophage</b></p> 	 <p data-bbox="1503 435 1868 715">Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p data-bbox="1503 715 1868 874">Antigen presentation</p>
<p data-bbox="367 874 853 975"><b>Dendritic cell</b></p> 	 <p data-bbox="1503 874 1868 1098">Antigen uptake in peripheral sites</p> <p data-bbox="1503 1098 1868 1319">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

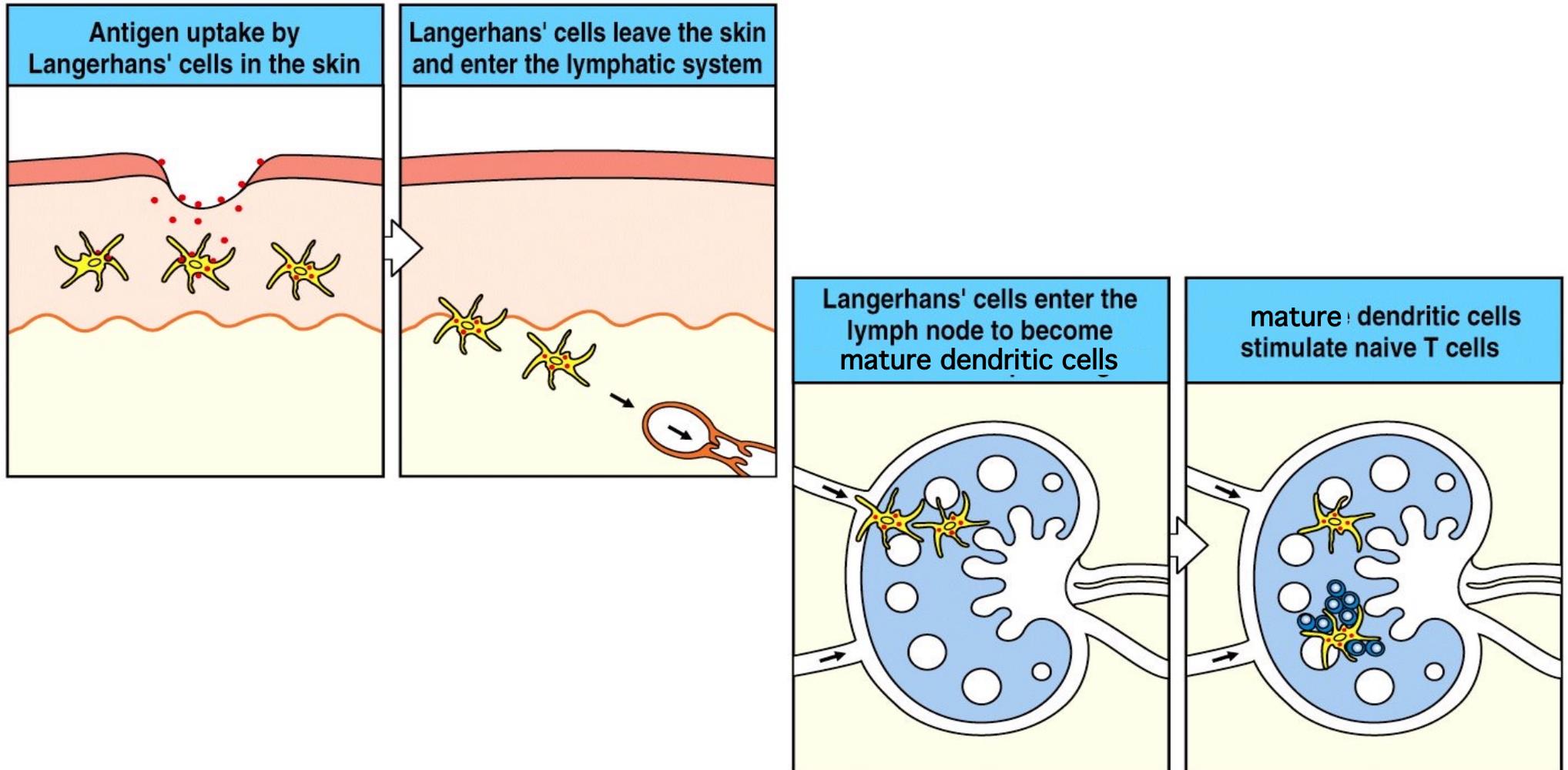
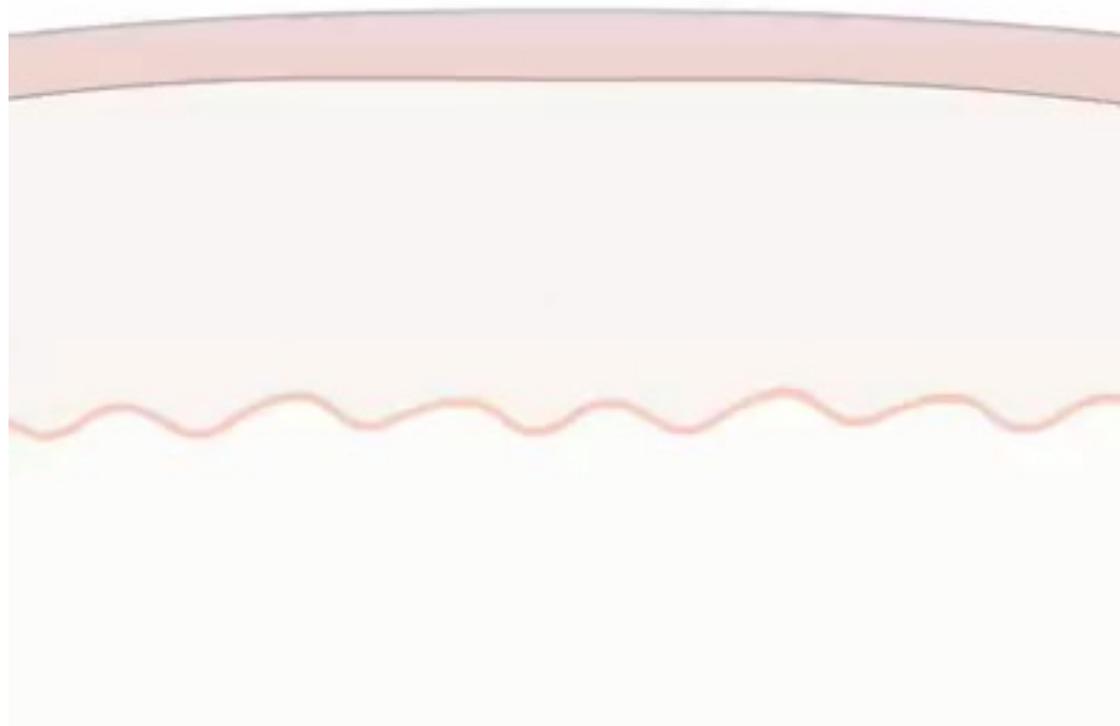
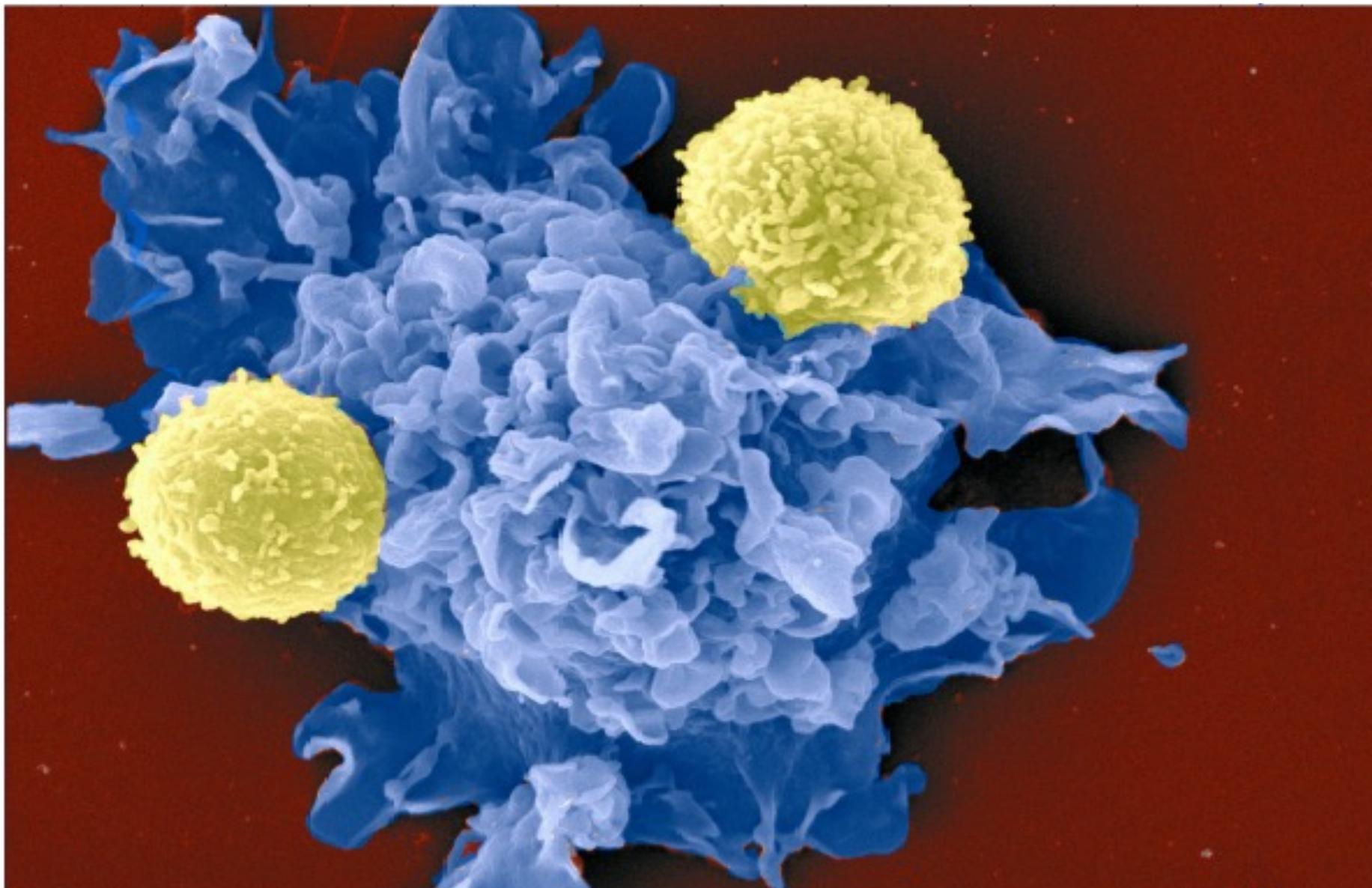


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

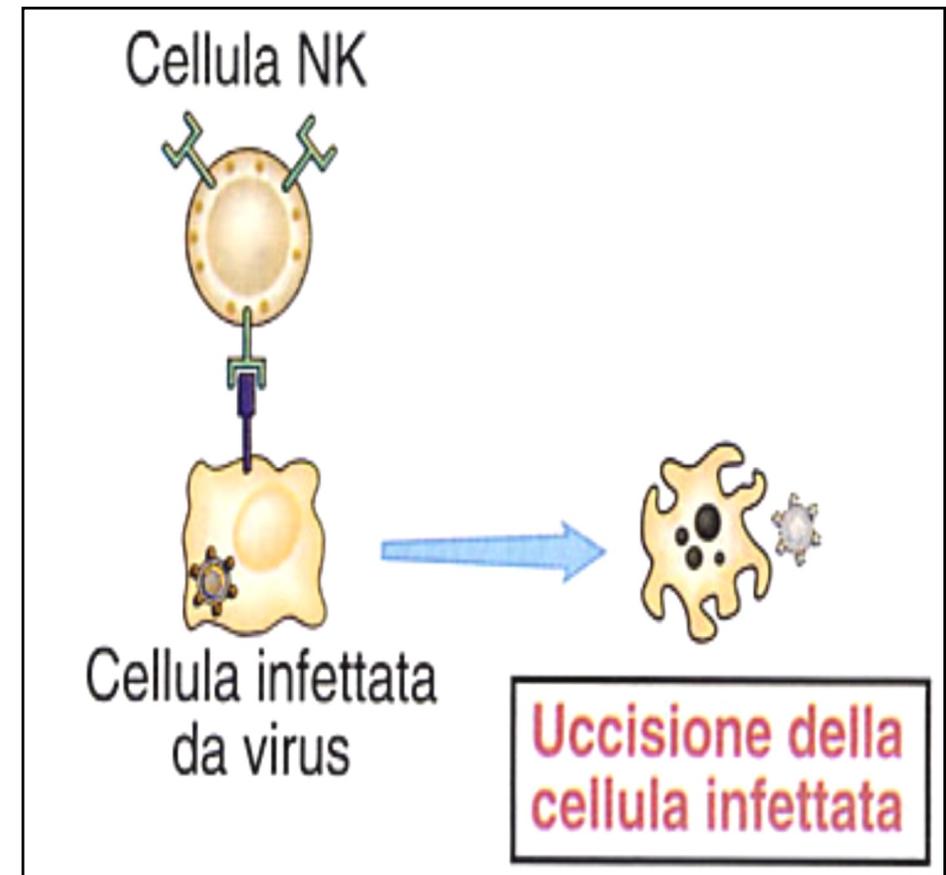
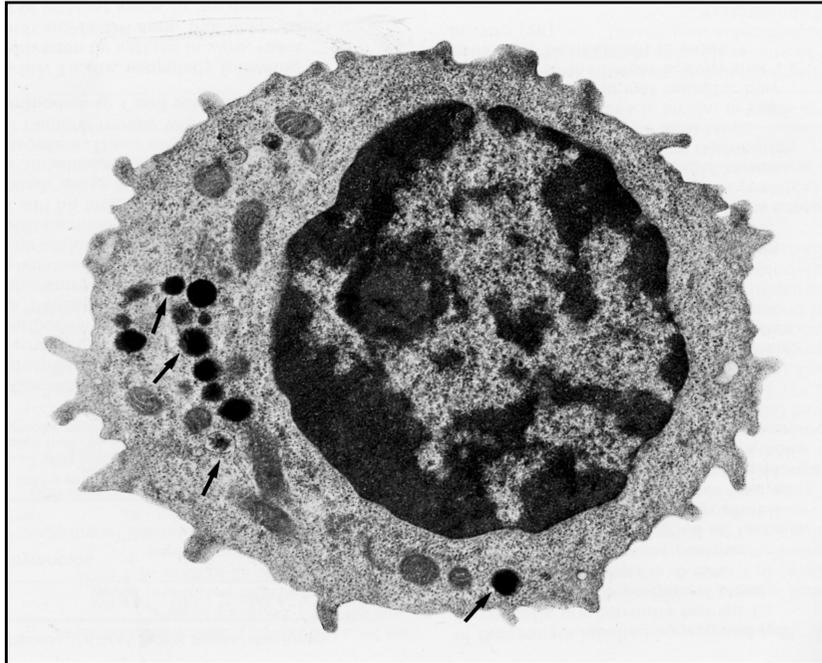


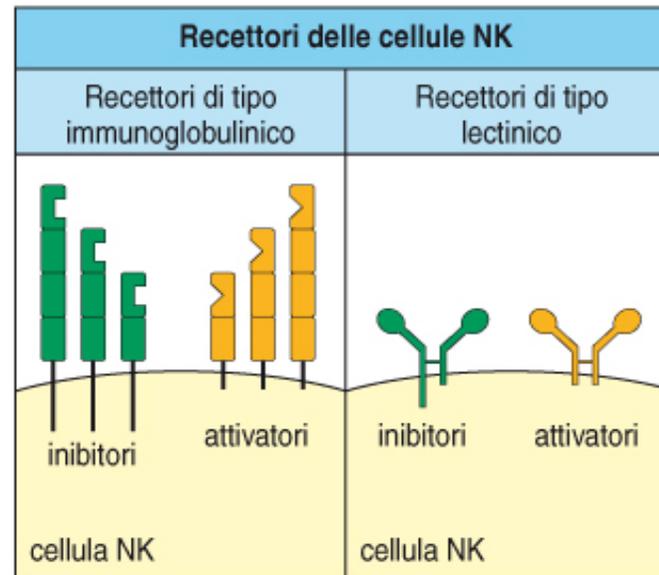
# INTERAZIONE TRA UNA CELLULA DENDRITICA E DUE LINFOCITI T



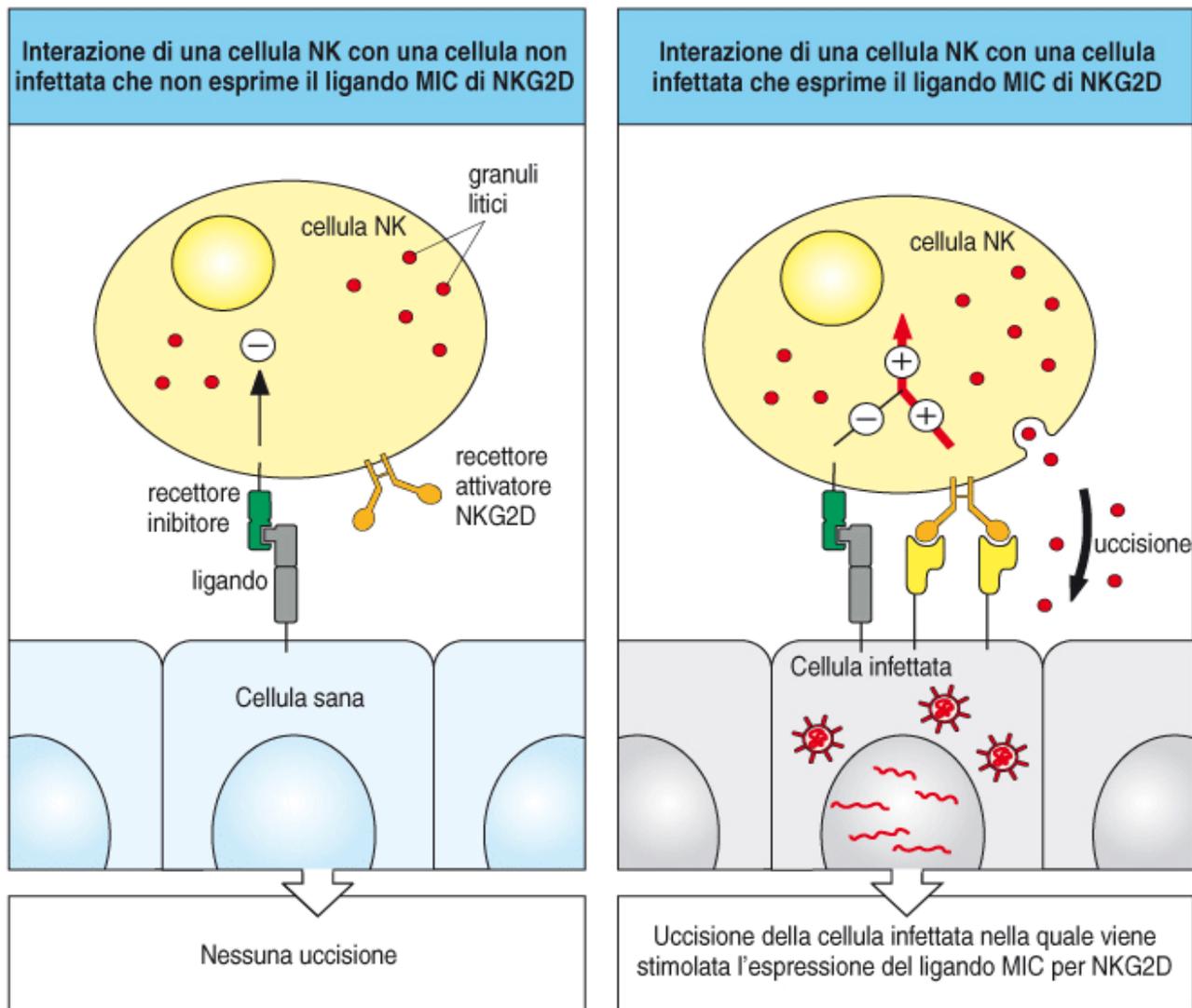
# Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiammazione

## 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.



**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

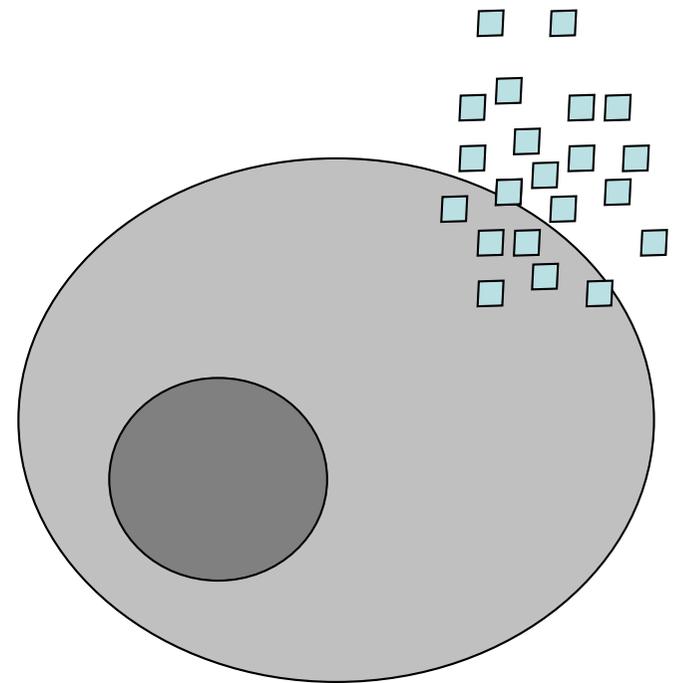
**Inter leu china**: nome storico (IL 1, IL 2, IL 3 ... IL 22)  
IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

**Chemio china**: citochina con prevalente attività  
chemiotattica

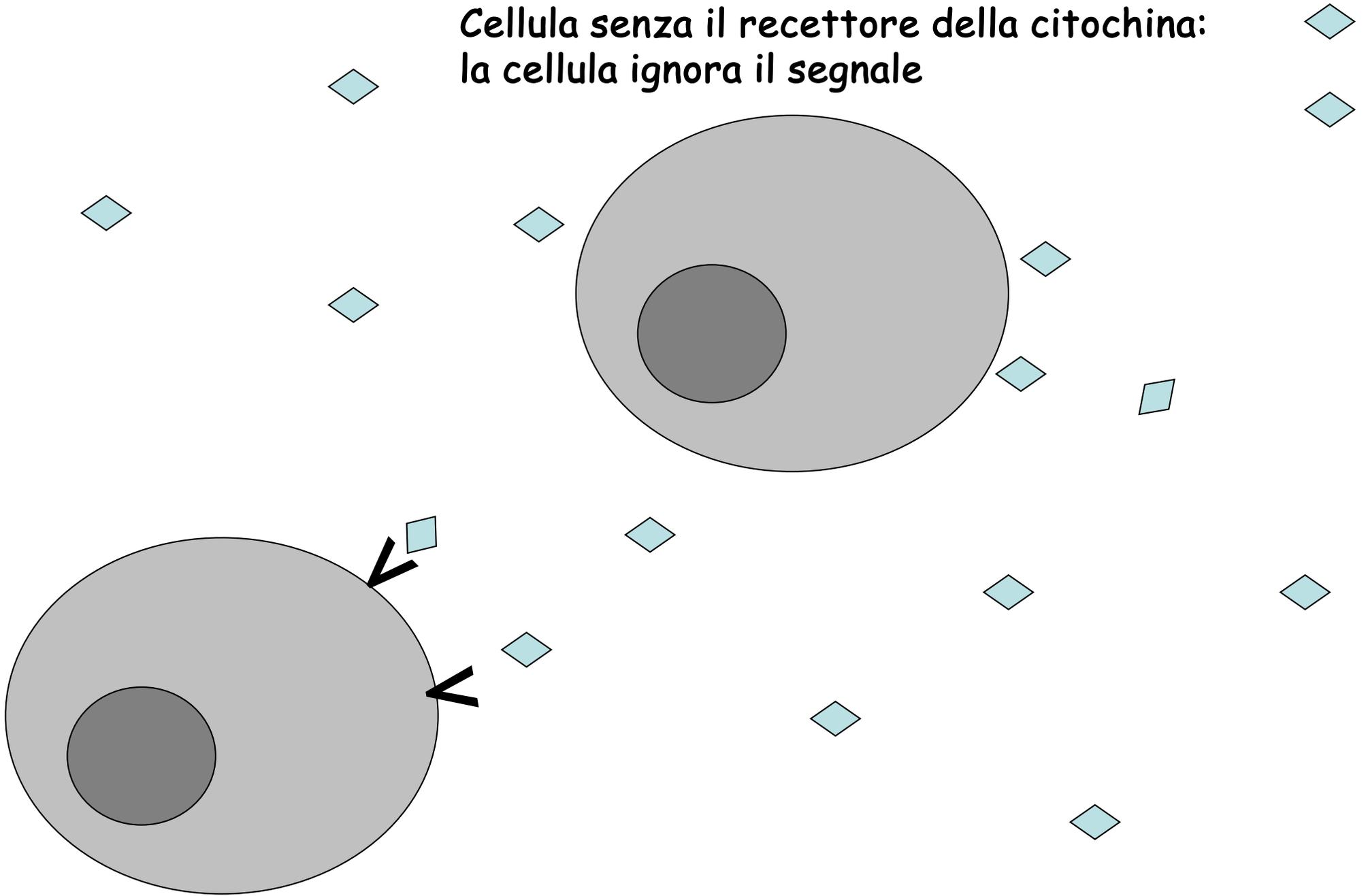
•Le citochine sono glicoproteine a basso peso molecolare secrete non solo dai leucociti, ma da un ampio spettro di tipi cellulari.

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

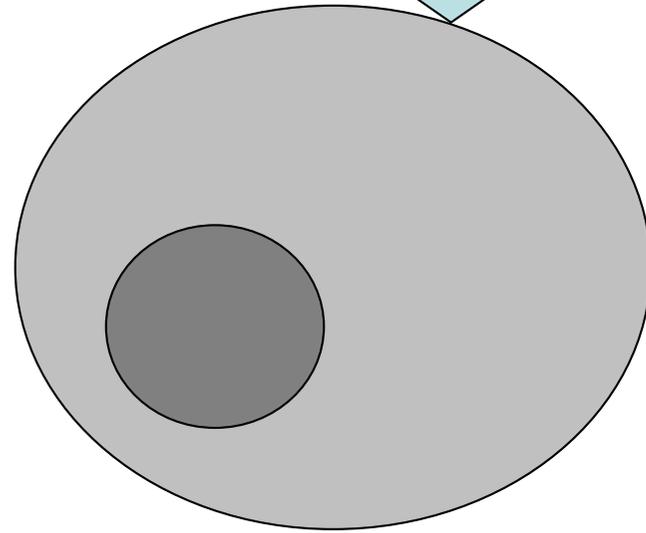
•Le citochine funzionano da messaggeri intercellulari regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.



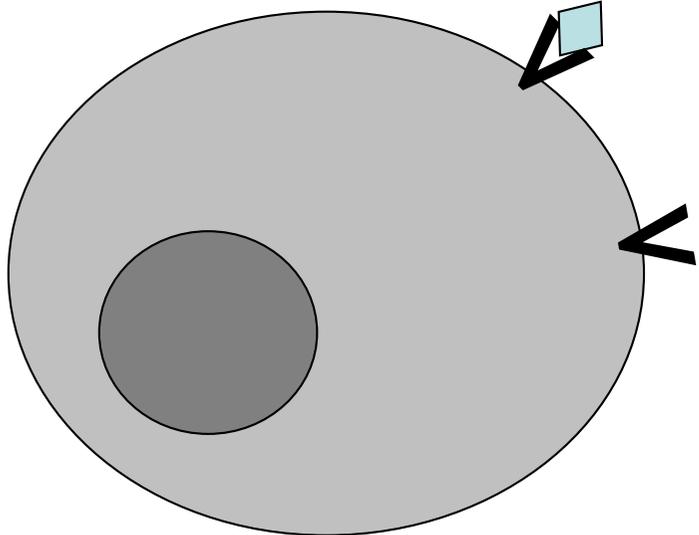
Cellula senza il recettore della citochina:  
la cellula ignora il segnale

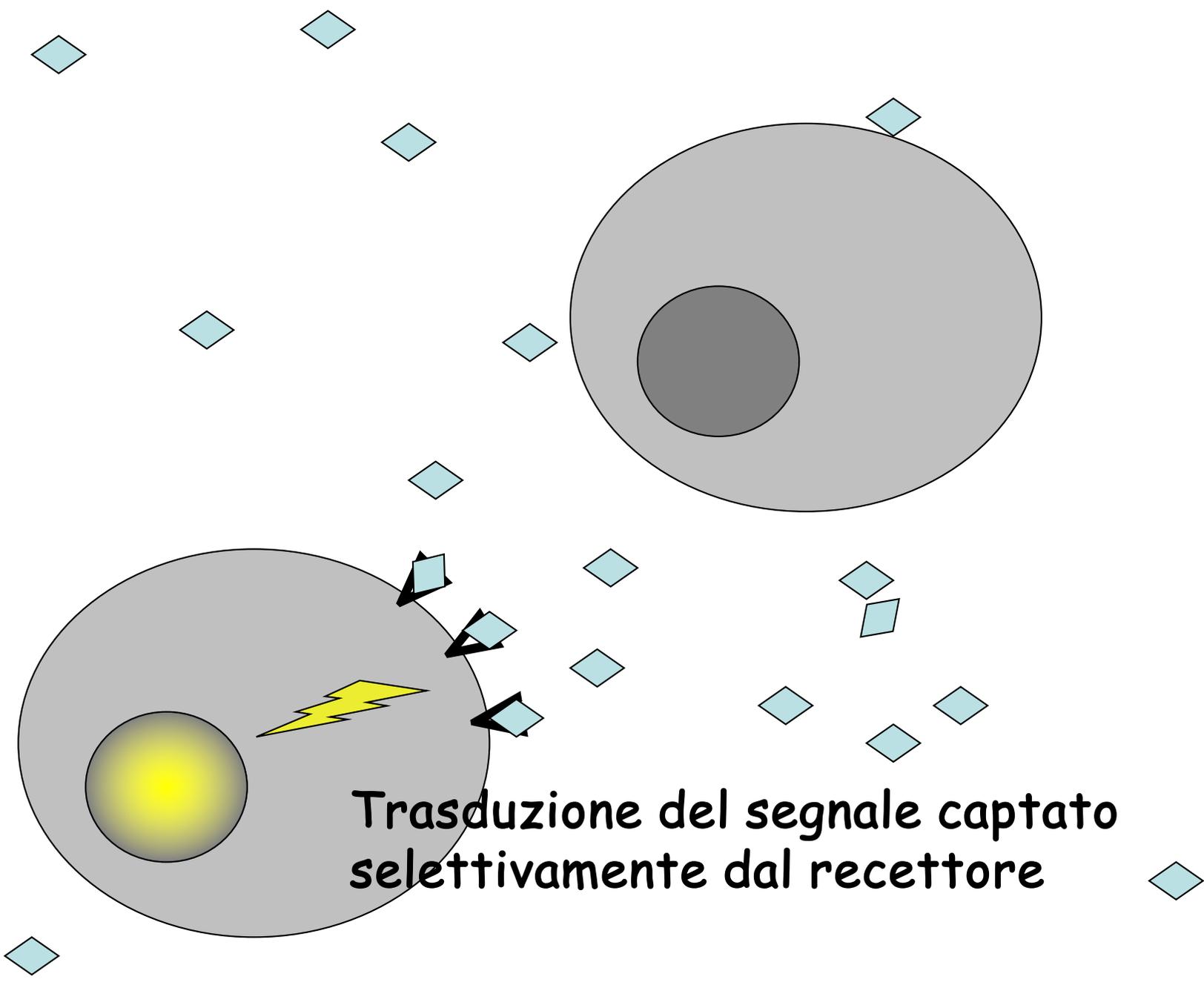


Cellula senza il recettore della citochina:  
la cellula ignora il segnale

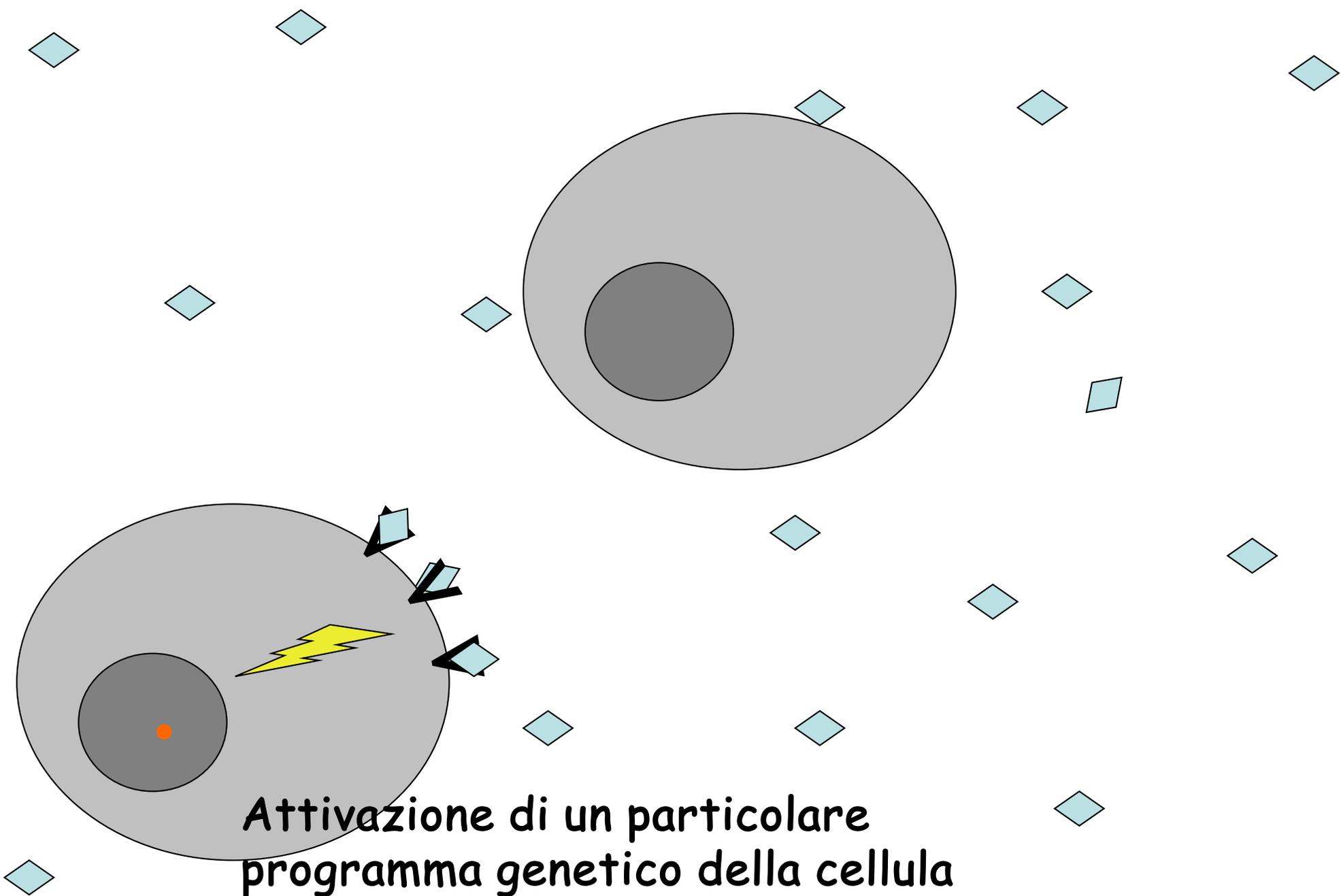


Cellula che esprime il recettore,  
e che risponde alla citochina



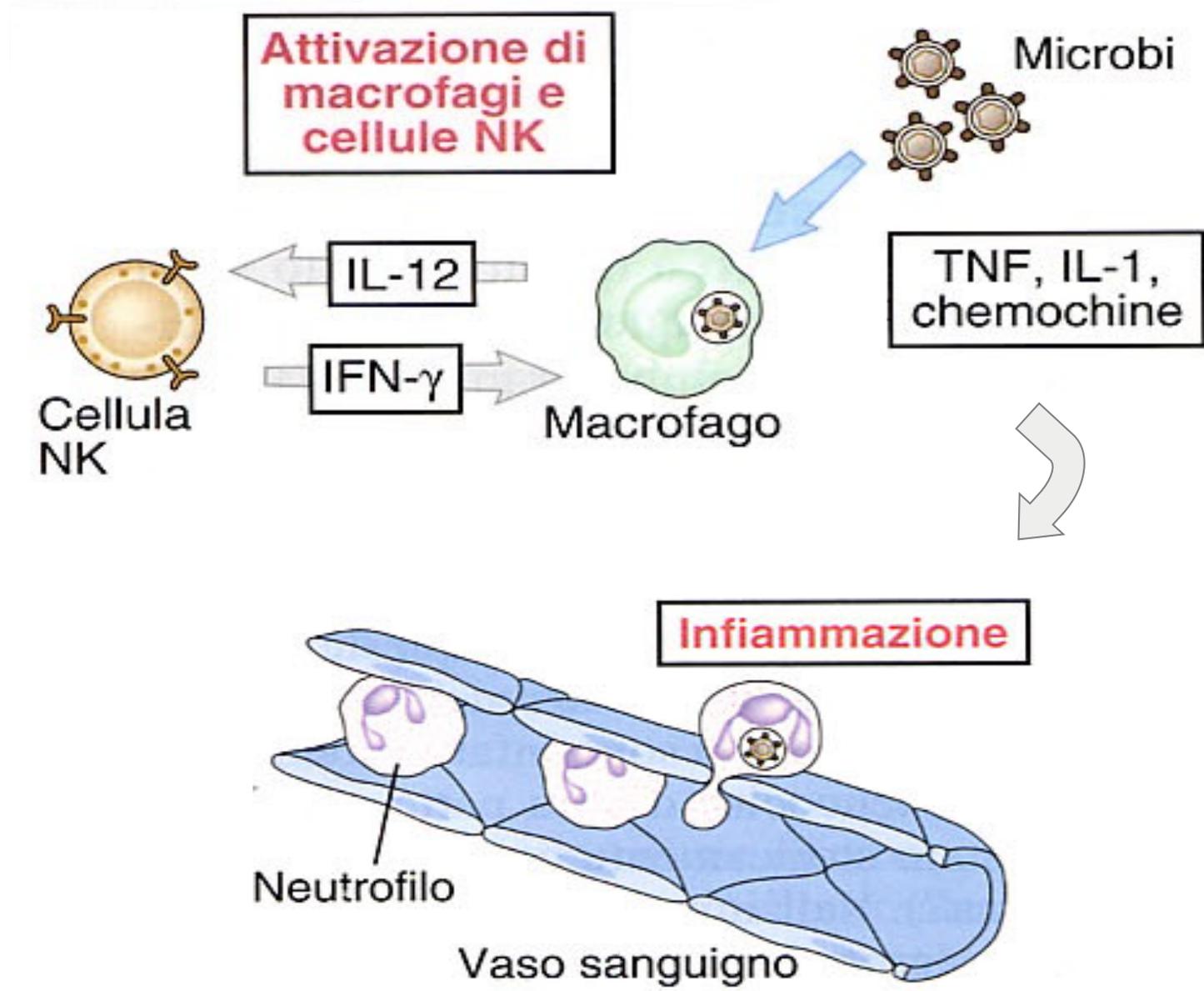


Trasduzione del segnale captato selettivamente dal recettore



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

# Le citochine dell'immunità innata



# *Caratteristiche principali della risposta innata*

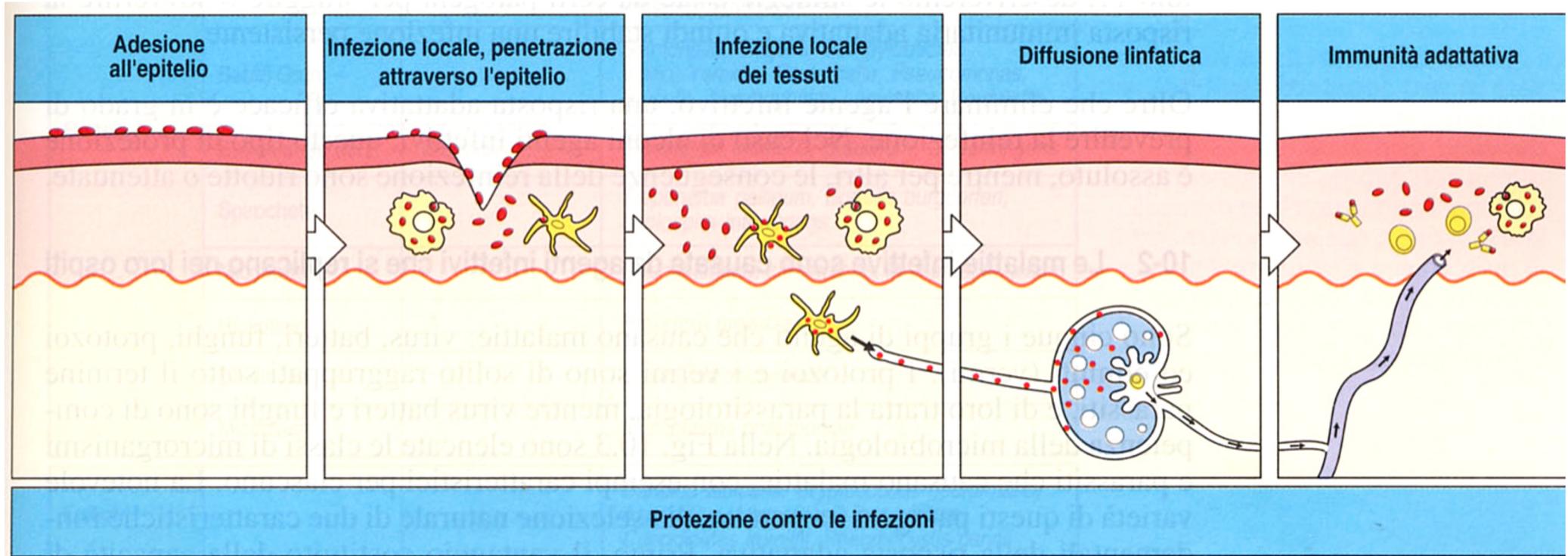
- Include barriere fisiche e chimiche
- E' molto veloce (minuti, ore)
- I componenti coinvolti sono capaci da subito di svolgere funzioni effettrici
- Non cambiano nel corso della risposta e sono pronti ad intervenire allo stesso modo in seguito a re-infezione (non si instaura memoria immunologica)

## 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

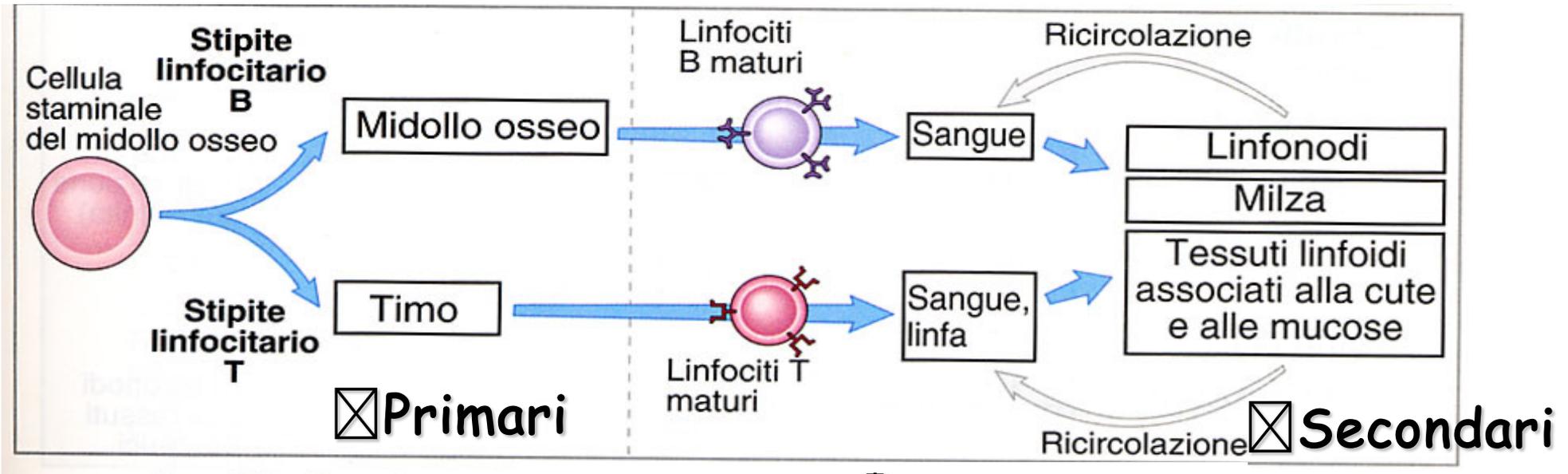
**Risposta innata**

**Risposta adattativa**

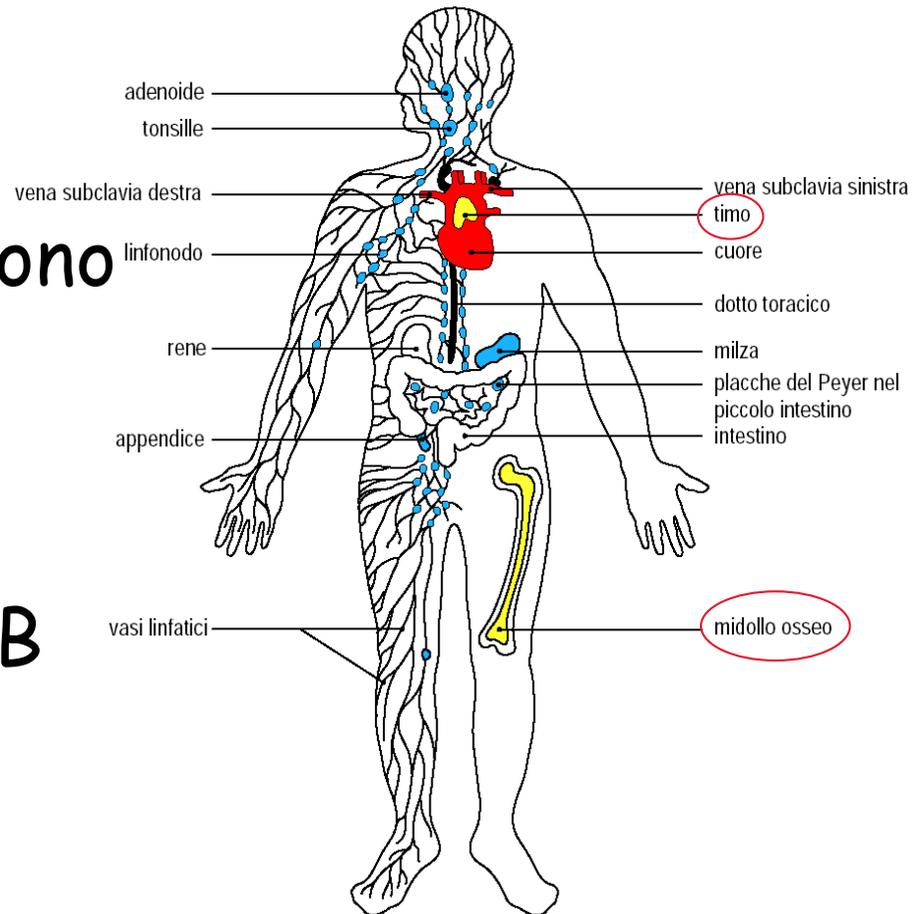
# I COMPONENTI CELLULARI DELL' IMMUNITA' ACQUISITA o SPECIFICA:

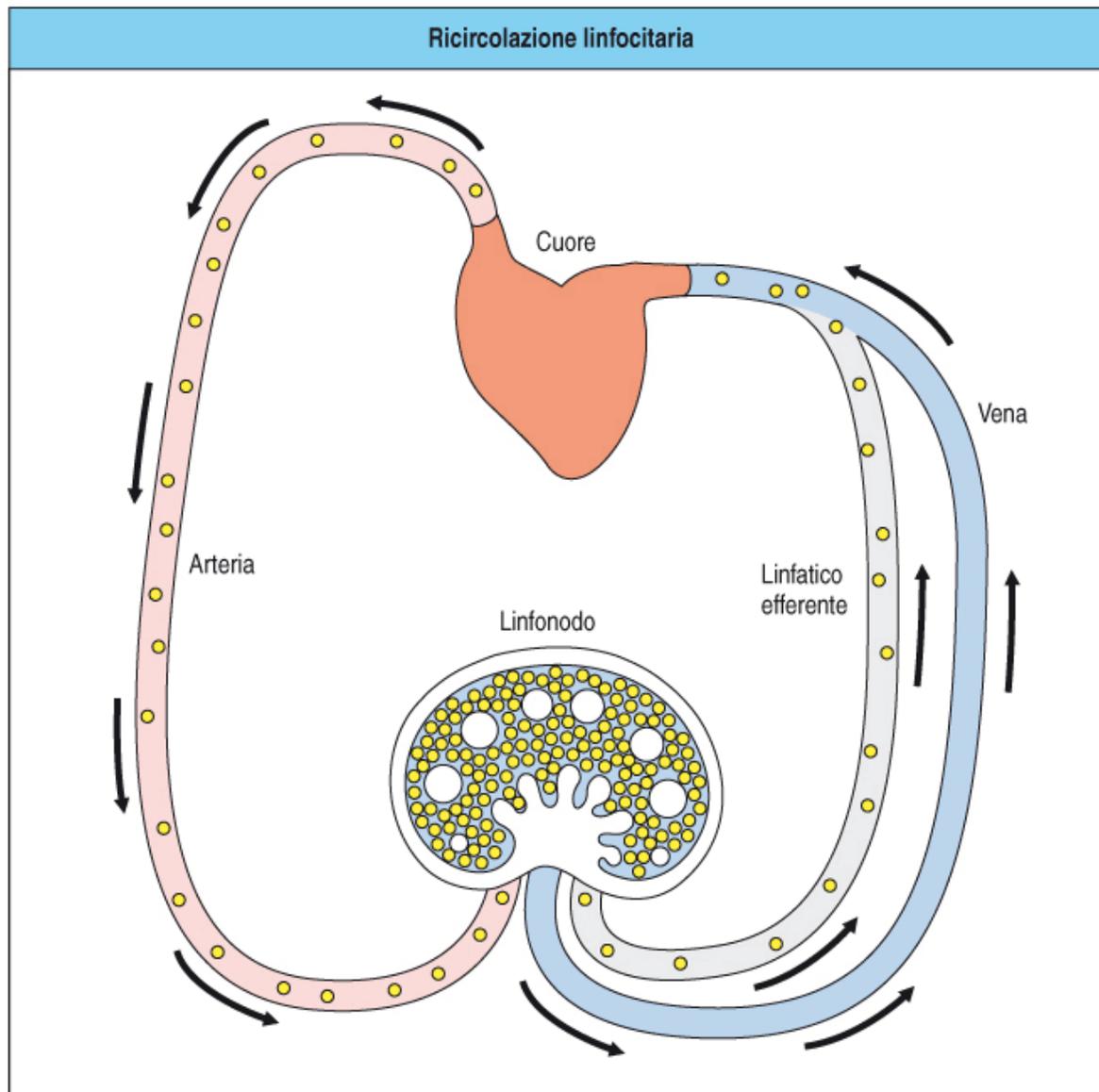
- LINFOCITI T

- LINFOCITI B

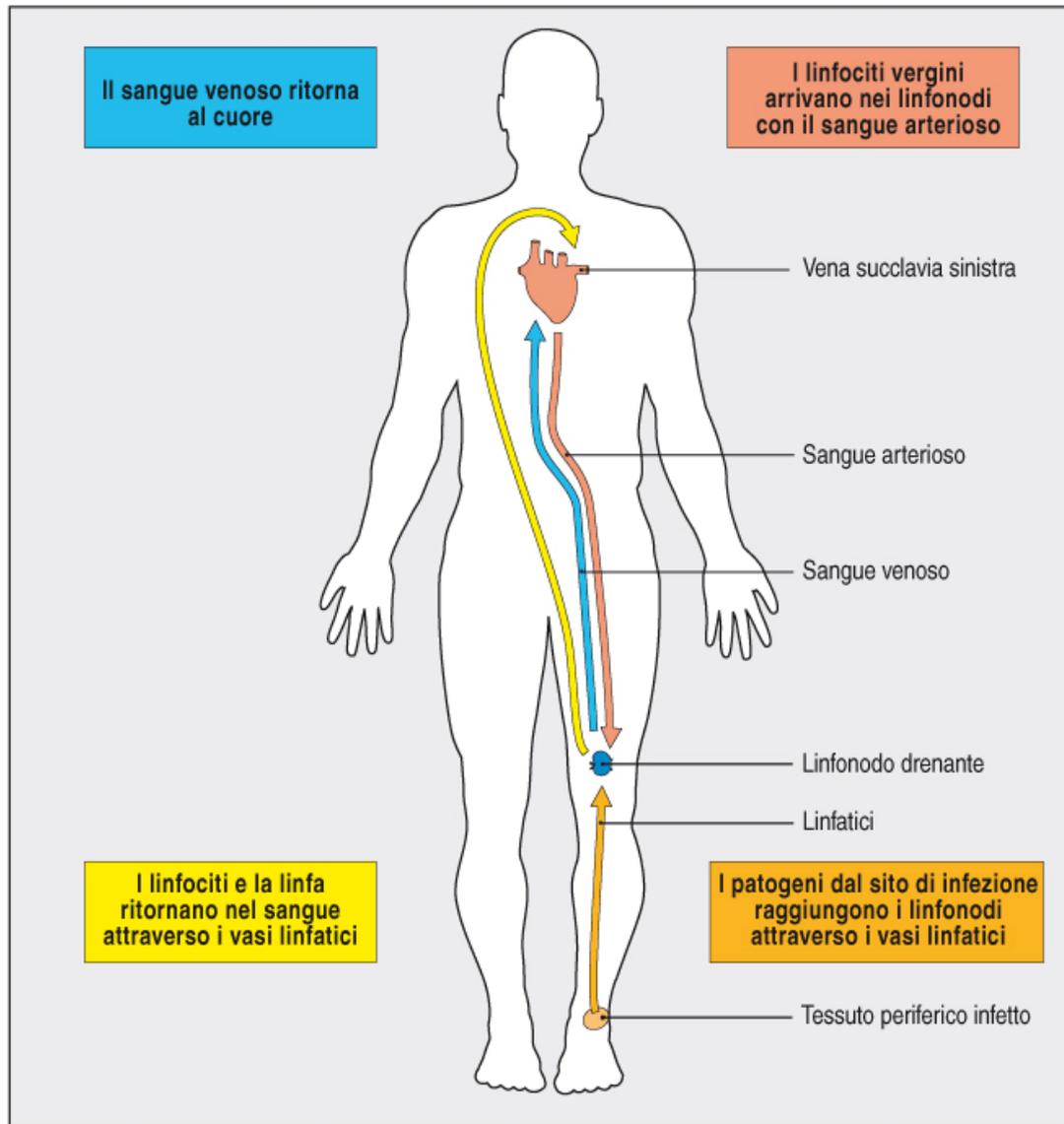


Gli organi linfoidei sono la sede di maturazione e attivazione dei LINFOCITI T e B



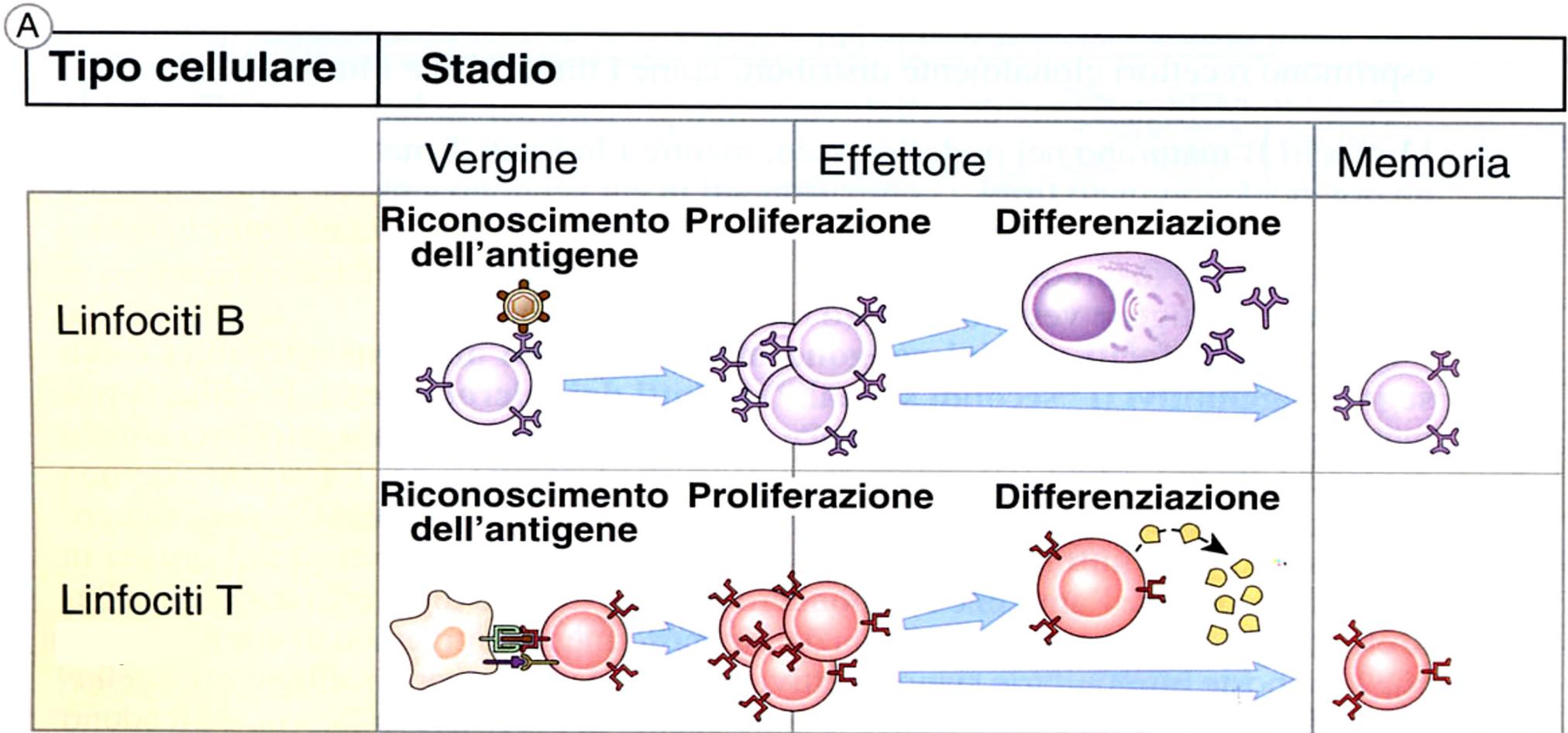


**Figura 1.19 Ricircolazione linfocitaria.** I piccoli linfociti sono gli unici, tra le cellule del sangue, a muoversi attraverso il corpo nella linfa e nel sangue. I linfociti lasciano il sangue attraverso le pareti di sottili capillari negli organi linfoidi secondari. In figura è illustrato un linfonodo. Dopo aver trascorso un po' di tempo nel linfonodo, i linfociti si portano nella linfa efferente e ritornano al sangue attraverso la vena succlavia sinistra. Se un linfocita in un linfonodo incontra un patogeno cui un suo recettore di superficie si lega, smette di ricircolare.



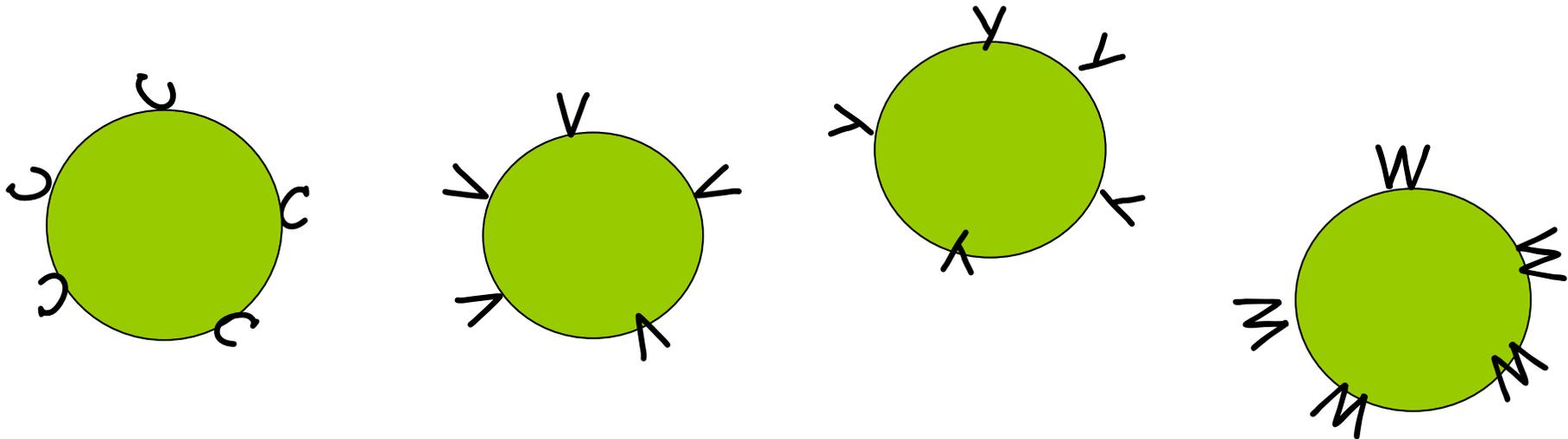
**Figura 1.20 I linfociti circolanti incontrano nei linfonodi di drenaggio i patogeni.** I linfociti lasciano il circolo sanguigno ed entrano nei linfonodi, dove possono essere attivati dai patogeni nella linfa afferente che drena dal sito di infezione. In figura è mostrata la circolazione relativa a un sito di infezione nel piede sinistro. Quando attivati dai patogeni, i linfociti restano nel linfonodo per dividersi e differenziarsi in cellule effettrici. Se i linfociti non vengono attivati, lasciano il linfonodo attraverso la linfa efferente e vengono trasportati dai linfatici al dotto toracico (vedi Figura 1.18), che li riversa nel circolo sanguigno a livello della vena succlavia sinistra. I linfociti ricircolano per tutto il tempo e in modo indipendente dall'infezione. Ogni minuto,  $5 \times 10^6$  linfociti lasciano il circolo sanguigno ed entrano nei tessuti linfoidi secondari.

# Le diverse fasi della risposta immunitaria specifica

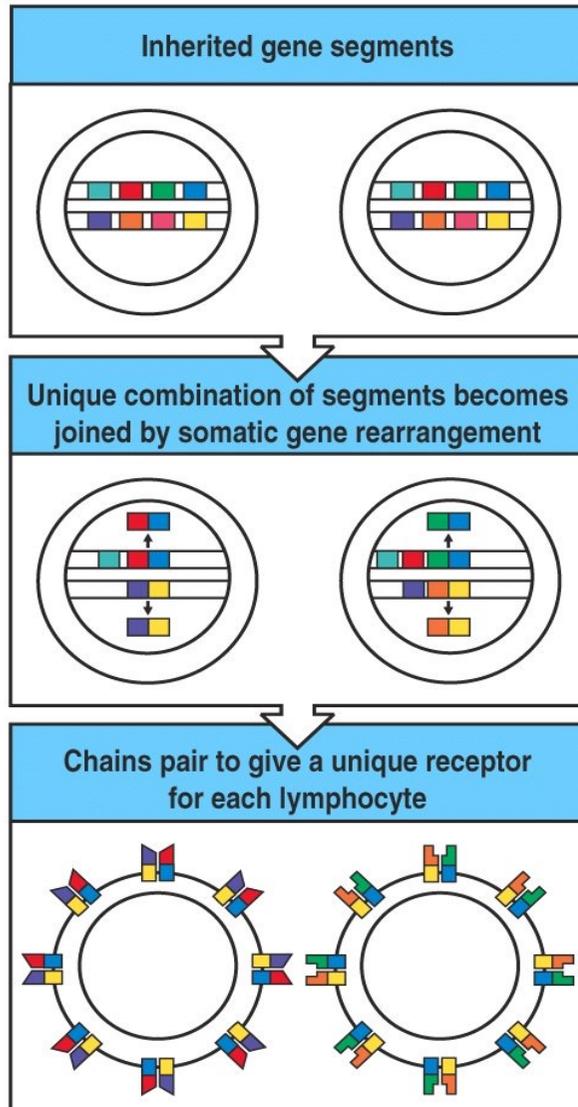


I **Linfociti T** e **B** riconoscono l'antigene estraneo grazie alla presenza di recettori specifici

Ogni linfocita esprime un solo tipo di recettore dell'antigene che è differente da quello degli altri linfociti



# QUANDO E COME SI FORMANO I RECETTORI PER L' ANTIGENE?



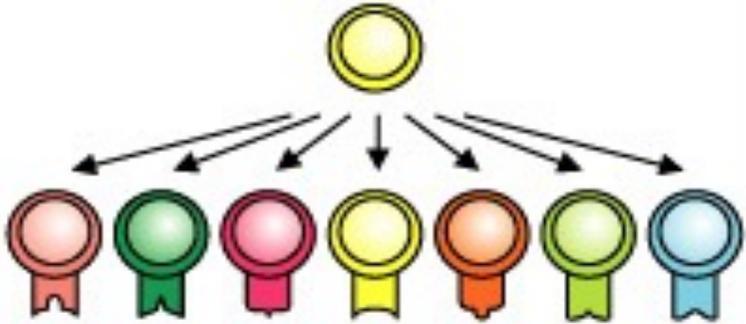
I recettori per l'antigene si formano durante la maturazione dei linfociti mediante eventi di ricombinazione somatica del tutto casuali

Ogni linfocita al termine della ricombinazione somatica esprimerà un solo tipo di recettore per l'antigene

**La risposta adattativa è anticipatoria!**

# La teoria della **selezione clonale** dei linfociti

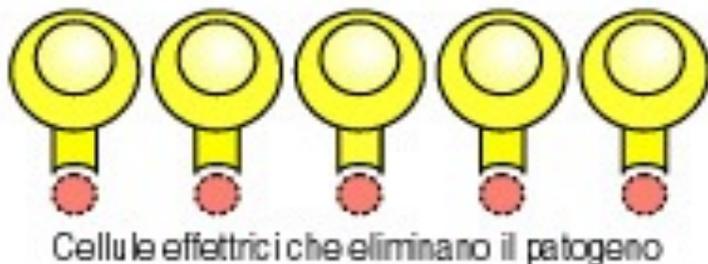
Durante lo sviluppo le cellule progenitrici danno origine a un grande numero di linfociti, ciascuno dotato di una diversa specificità



Pool di piccoli linfociti circolanti



Proliferazione e differenziazione dei linfociti attivati dal patogeno a formare un clone di cellule effettrici

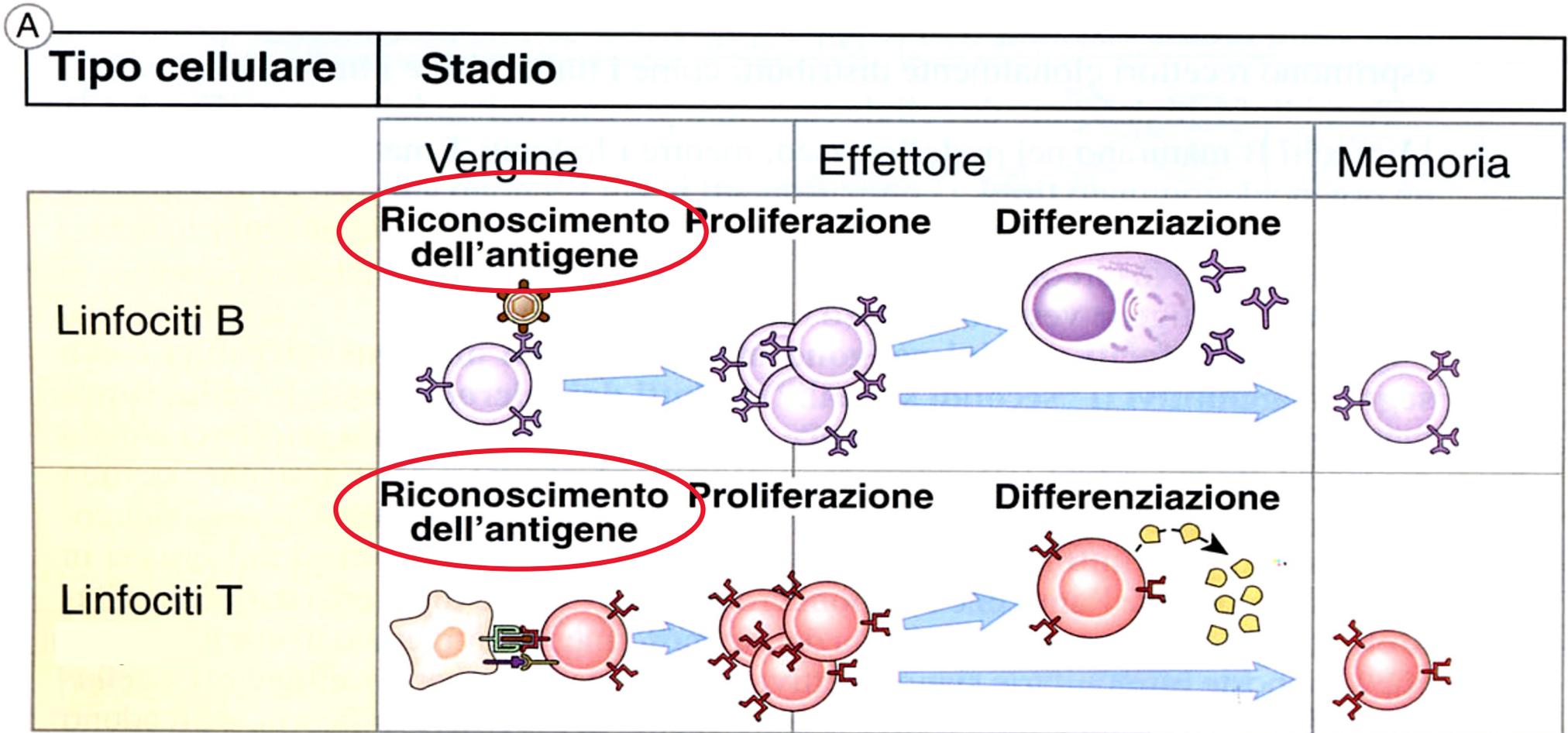


Ogni individuo possiede un grande numero di linfociti diversi, ma quanto grande?

**$10^{10}$ - $10^{18}$  ANTIGENI DIVERSI**

La **selezione clonale** dei linfociti è indotta dal patogeno!

# Le diverse fasi della risposta immunitaria specifica

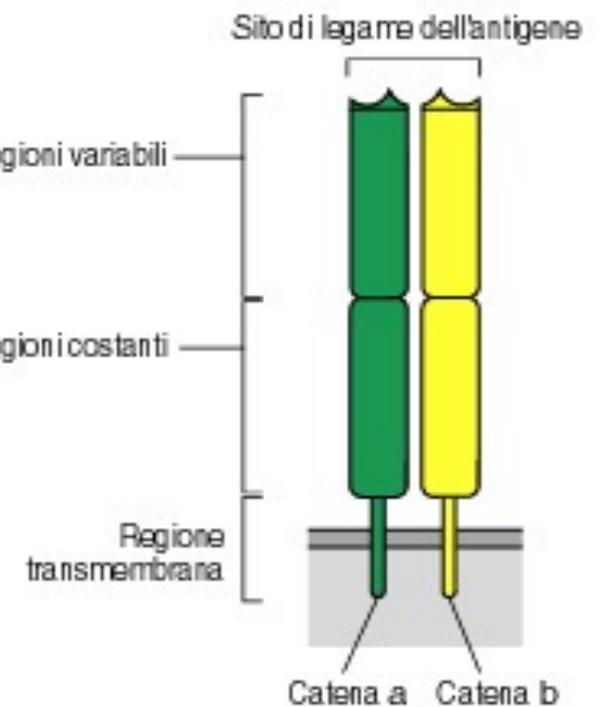
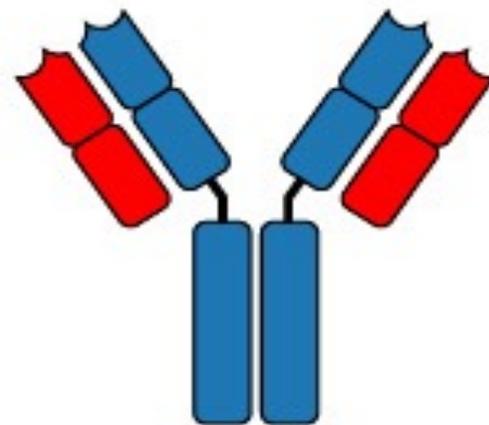
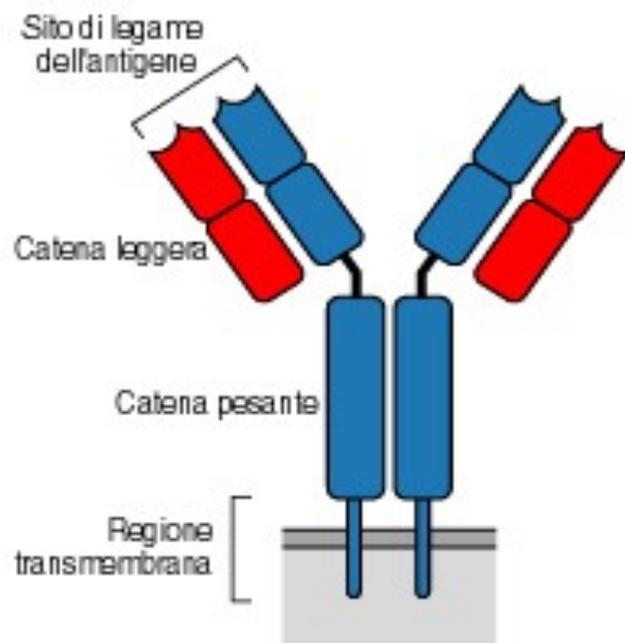


# I recettori per l'antigene dei linfociti T e B

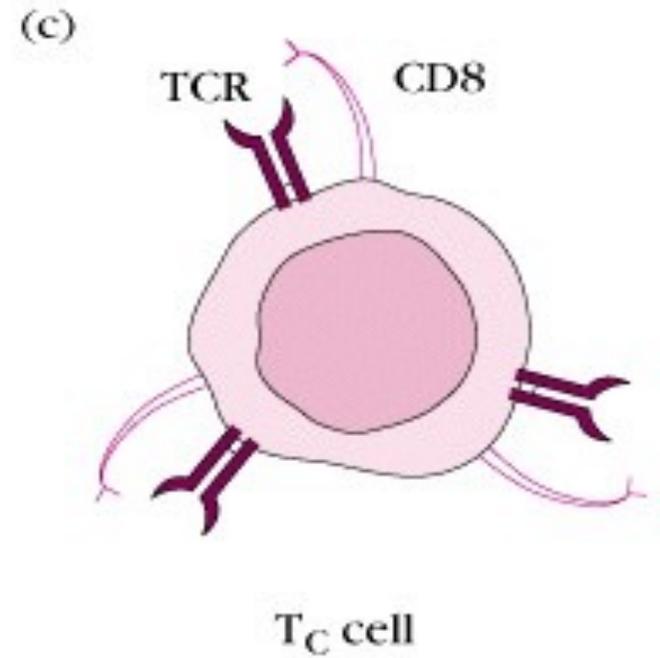
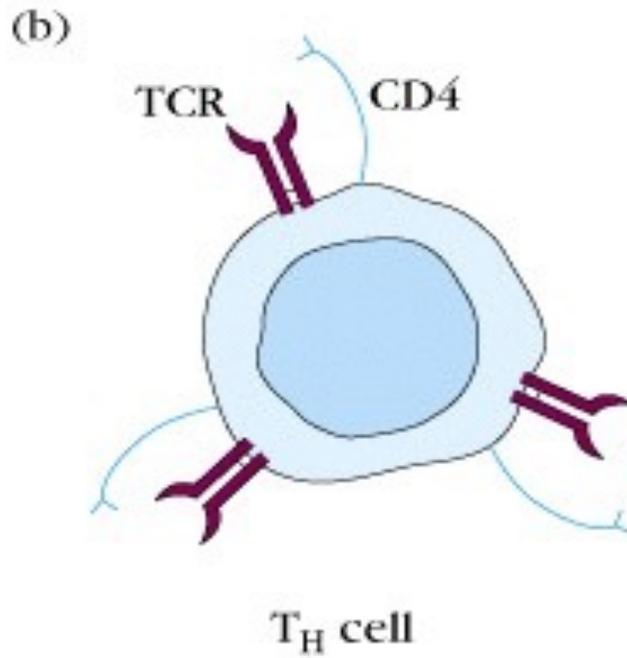
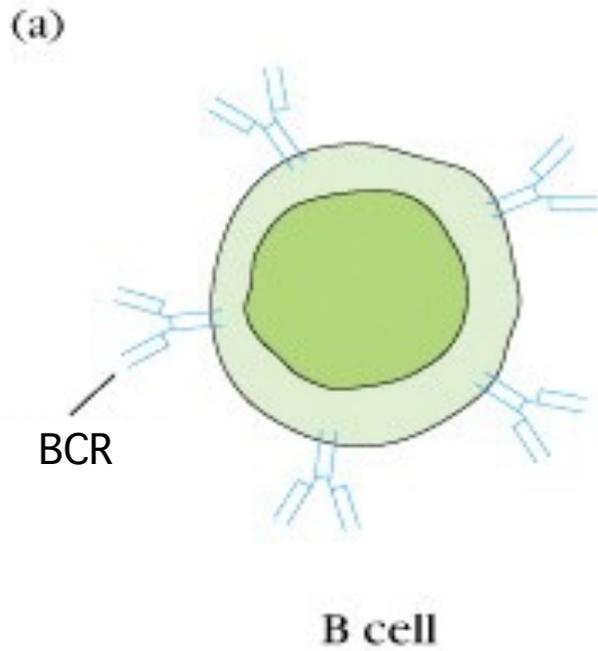
BCR

anticorpo

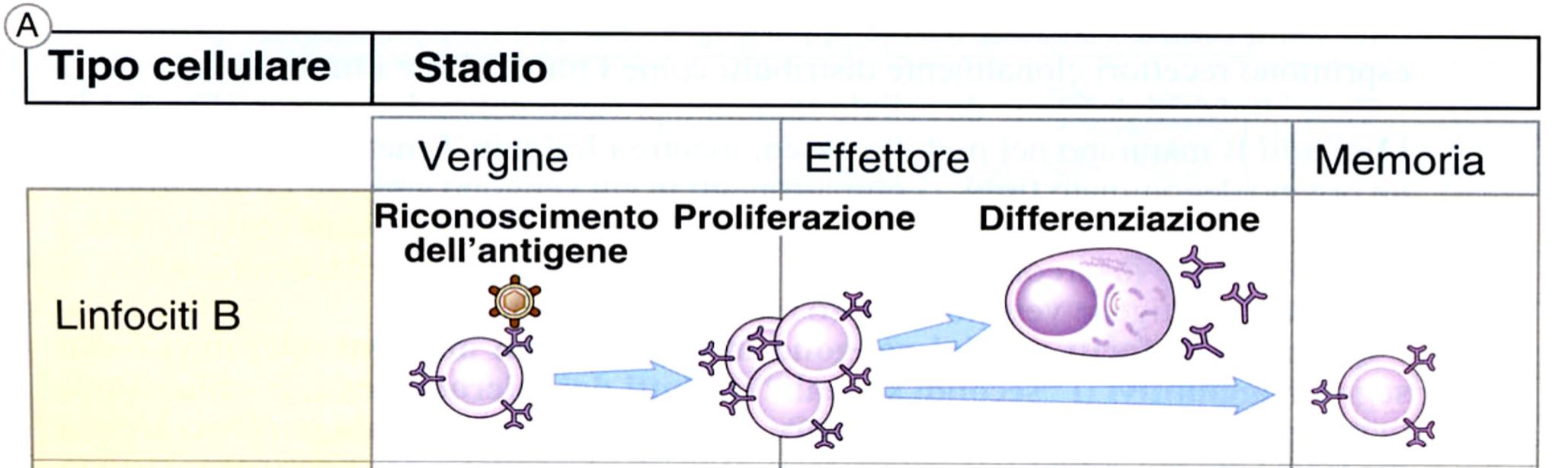
TCR



# I recettori per l'antigene dei linfociti T e B

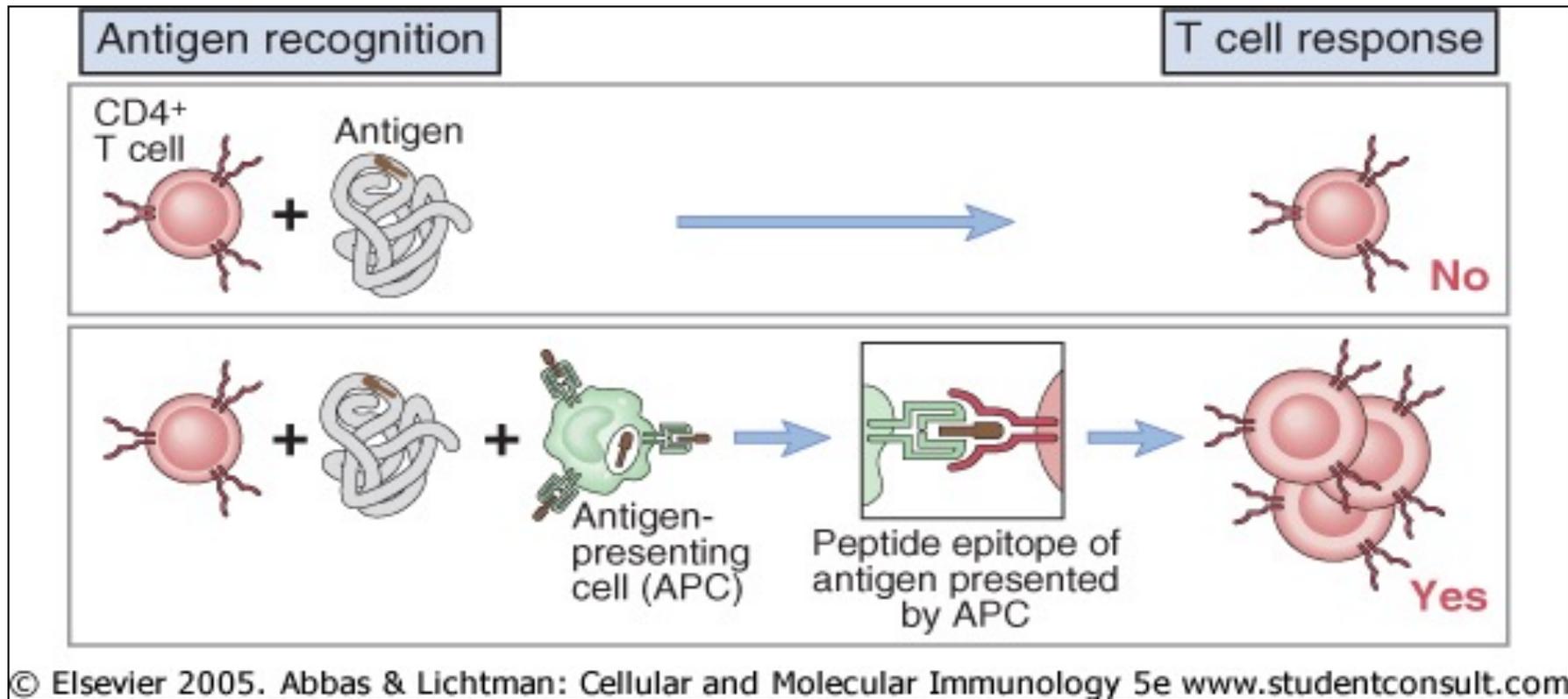


# La fase di riconoscimento dell'antigene

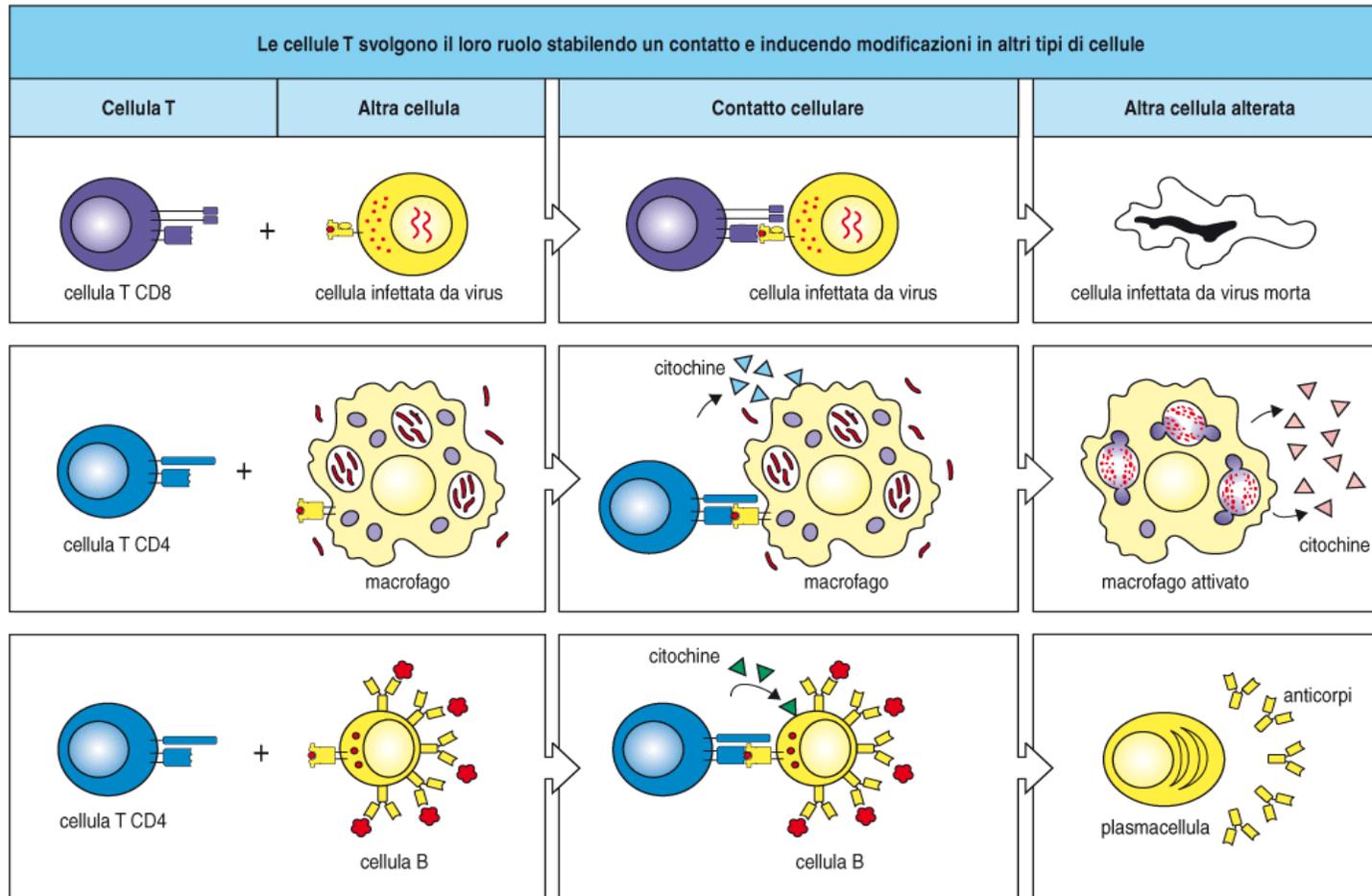


Il linfocita B è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa

Il linfocita T non è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa.....



.....ma ha bisogno dell'intervento di cellule accessorie!



**Figura 5.12** Le cellule T svolgono il loro ruolo attraverso il contatto con altre cellule. Pannello in alto: una cellula T CD8 citotossica, in contatto con una cellula infettata da virus, riconosce che la cellula è infetta e la uccide. Pannello centrale: una cellula T CD4 helper in contatto con un macrofago attivato per la fagocitosi dei batteri secerne citochine che aumentano il potere microbicide del macrofago e la sua capacità di rilasciare citochine infiammatorie. Pannello in basso: una cellula T CD4 helper in contatto con una cellula B che sta legando l'antigene secerne citochine che determinano il differenziamento della cellula B in una plasmacellula secernente anticorpi.

# Antigen Presenting Cells

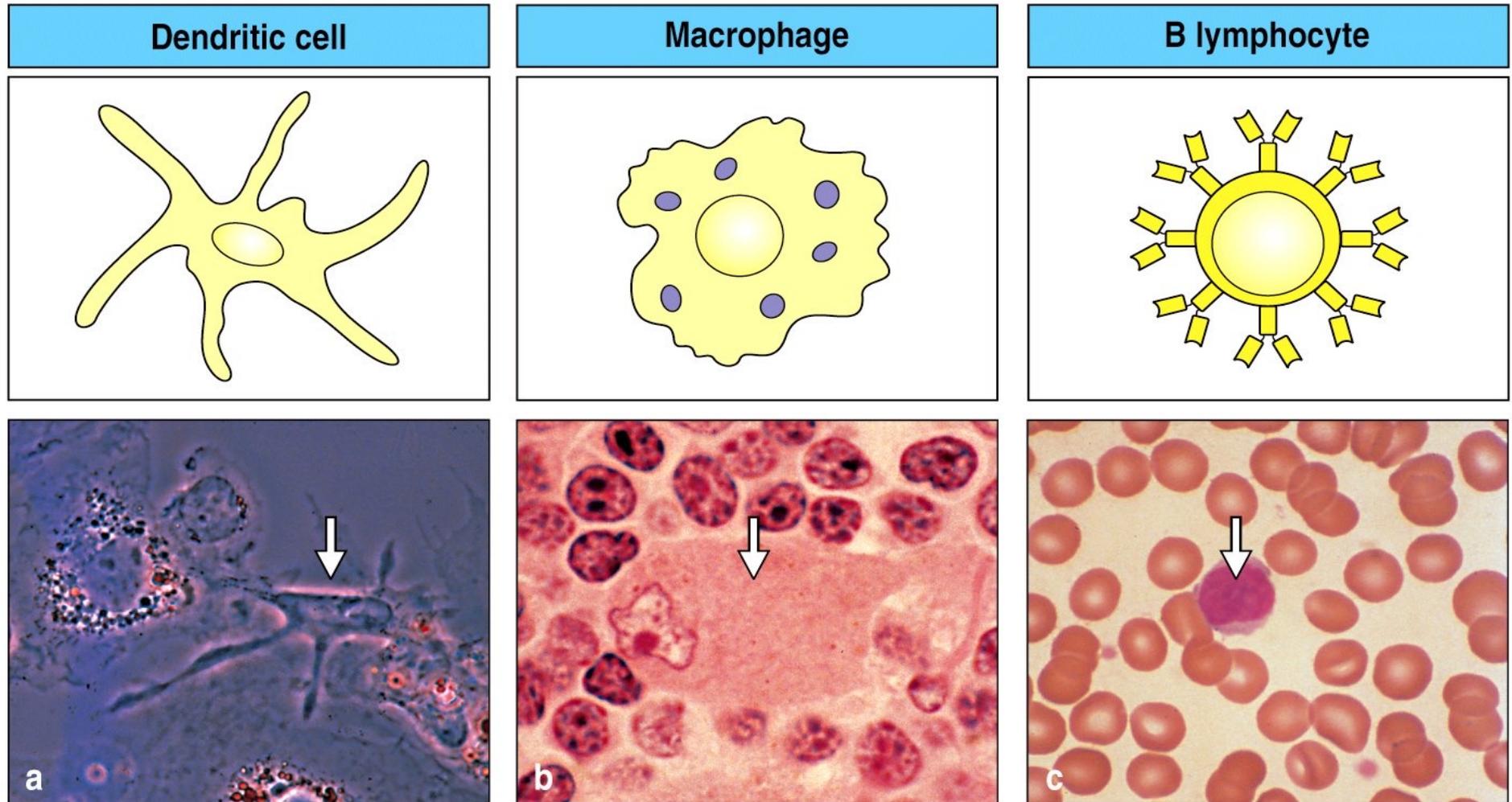
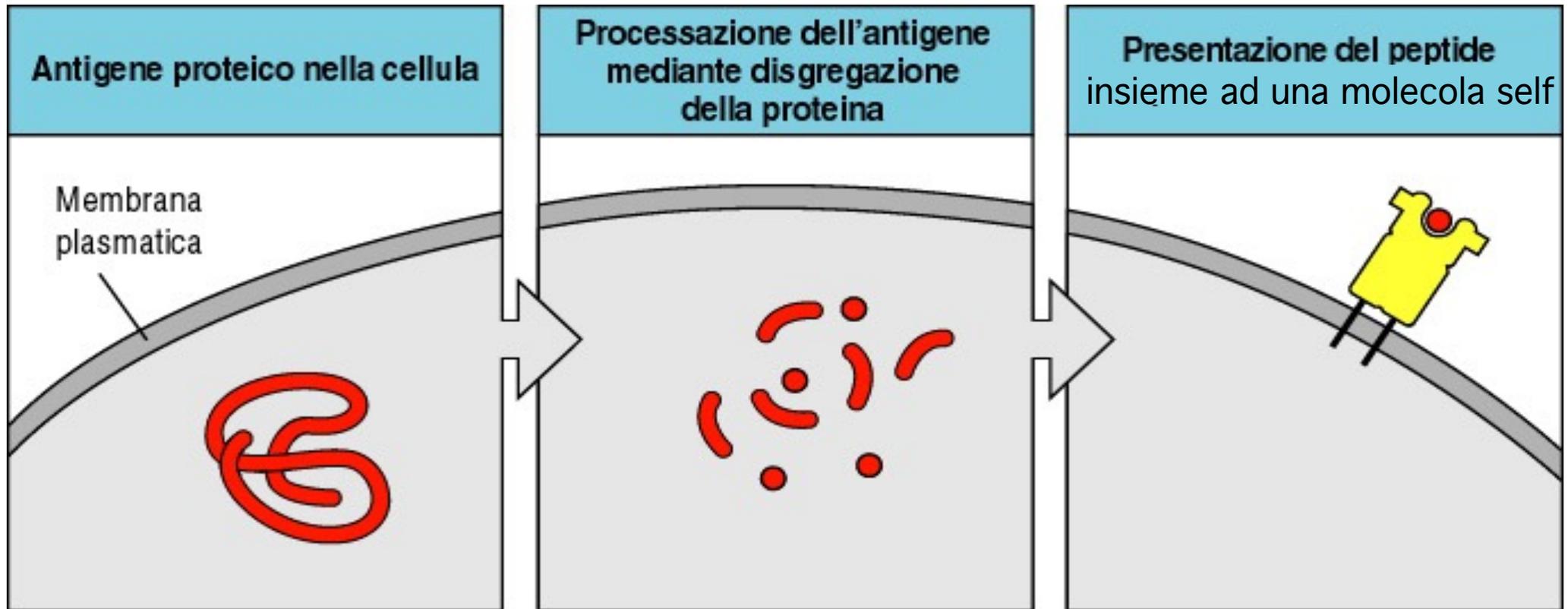


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B sono APC professionali, ossia sono cellule specializzate nel presentare gli antigeni ai linfociti T

Le cellule accessorie processano e presentano  
l'antigene estraneo.....



.....associato ad una molecola self =  
la molecola del complesso maggiore di istocompatibilità

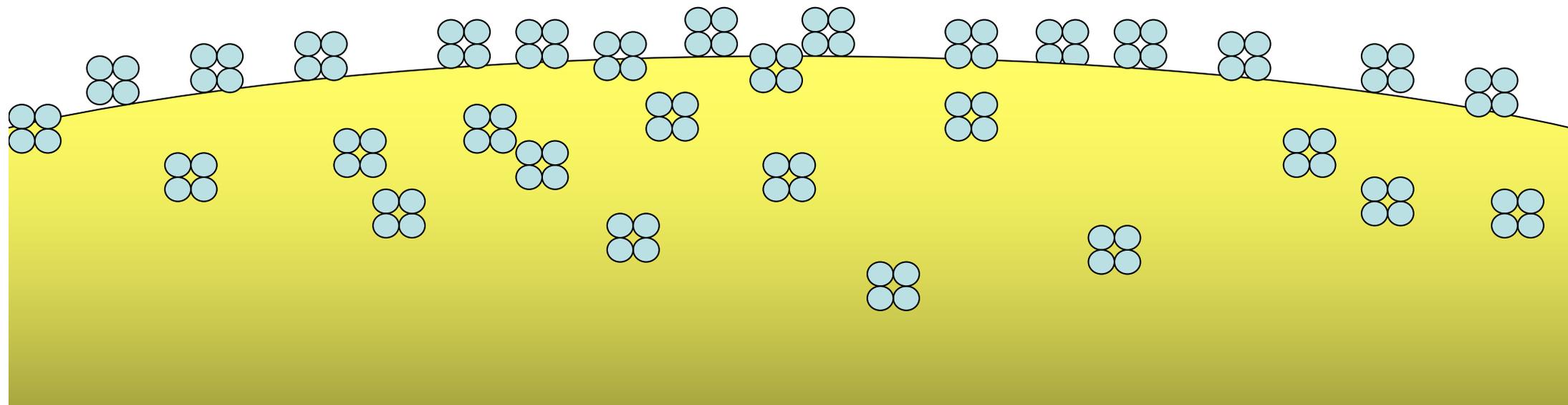
**Problema:** Come scoprire i microrganismi nascosti all'interno della cellula?

**Risposta:** L'evoluzione inventa le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)

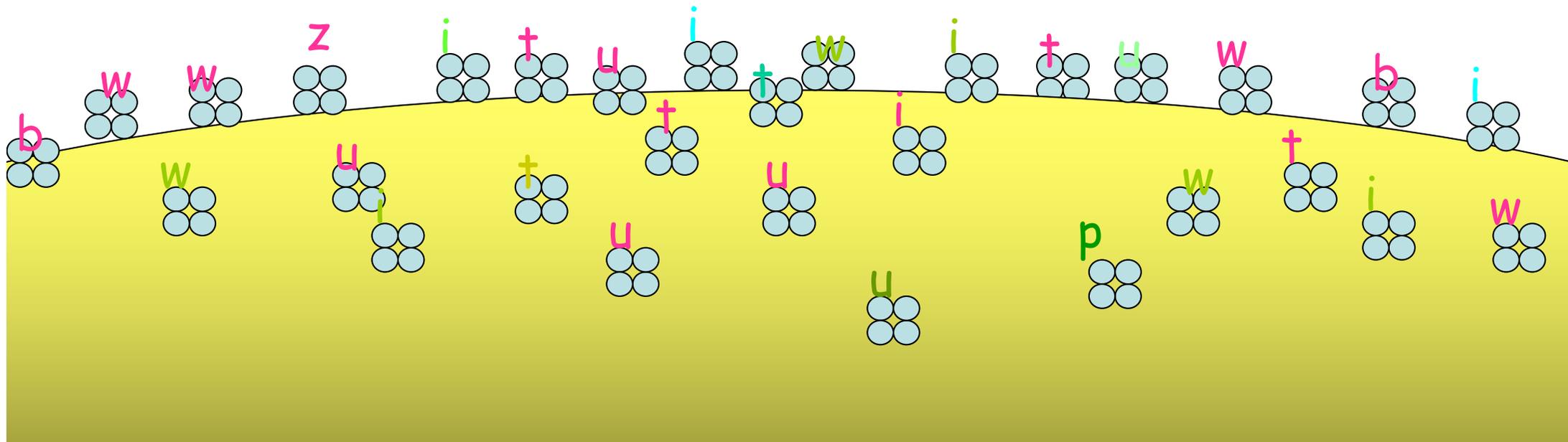
Queste glicoproteine "fanno vedere" all'esterno ciò che avviene all'interno della cellula

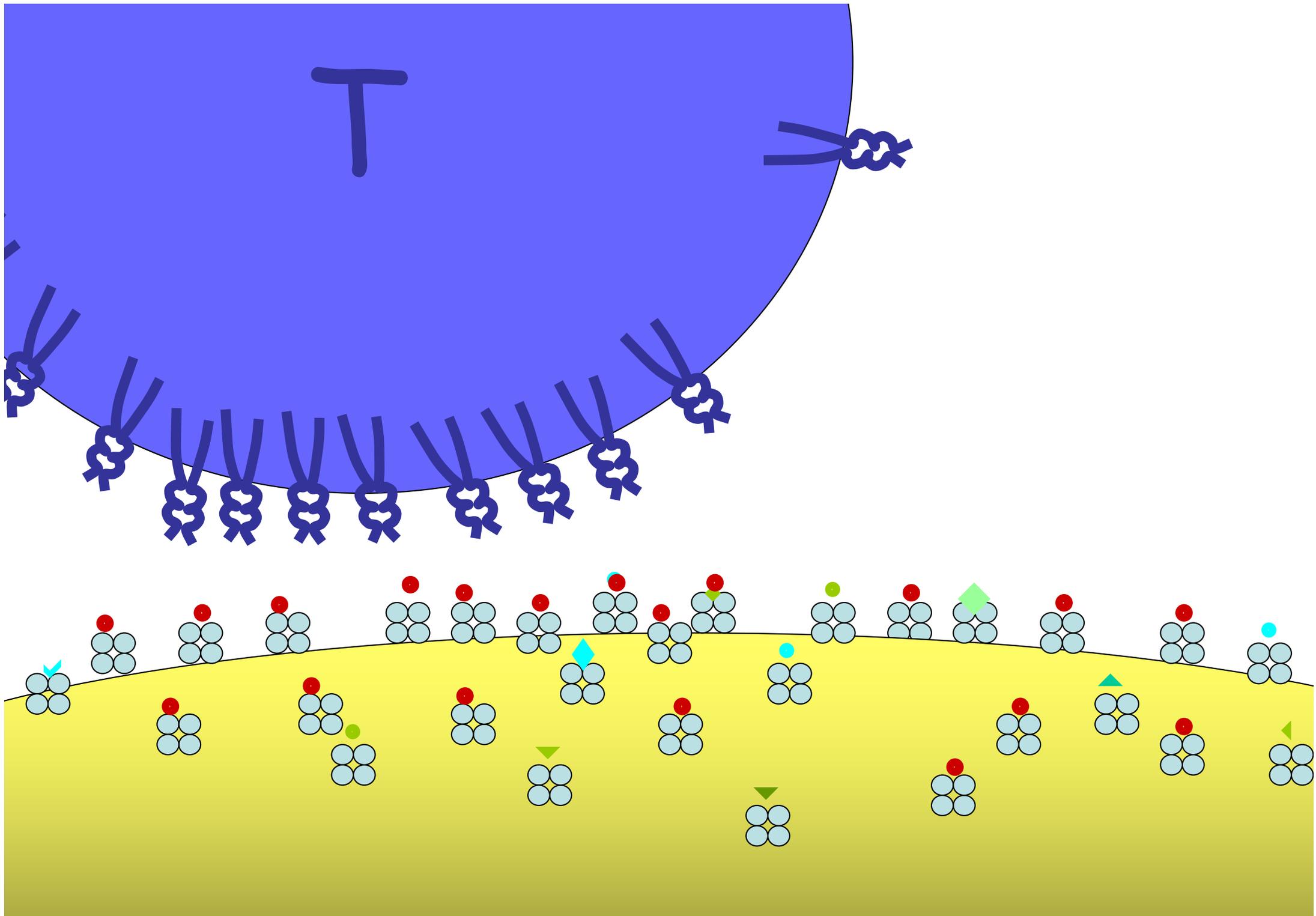
Queste glicoproteine segnalano l'individualità immunologica di ciascuno di noi

La membrana di una cellula è ricoperta di molecole MHC

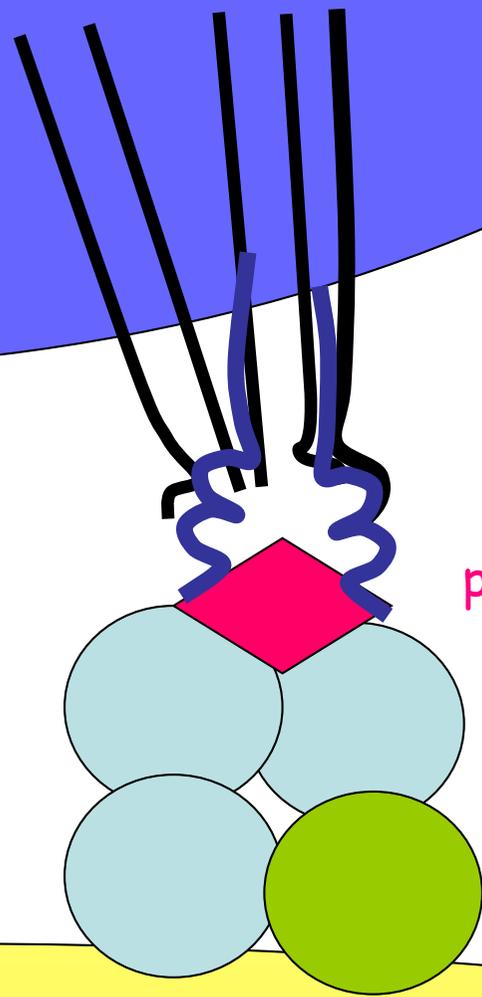


In seguito ad infezione, alcuni "peptidi" microbici vengono esposti sulla membrana della cellula insieme alle molecole MHC





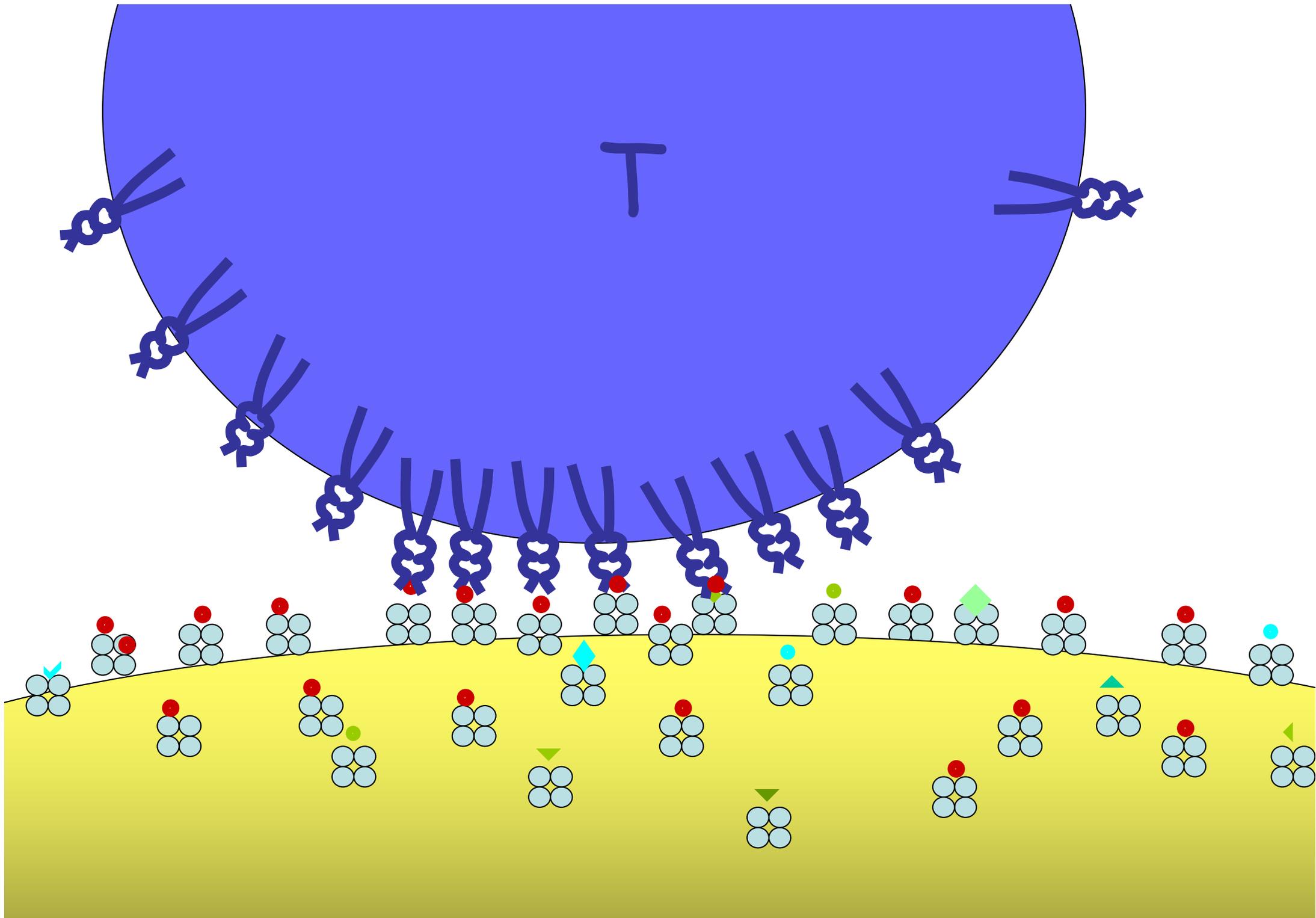
T



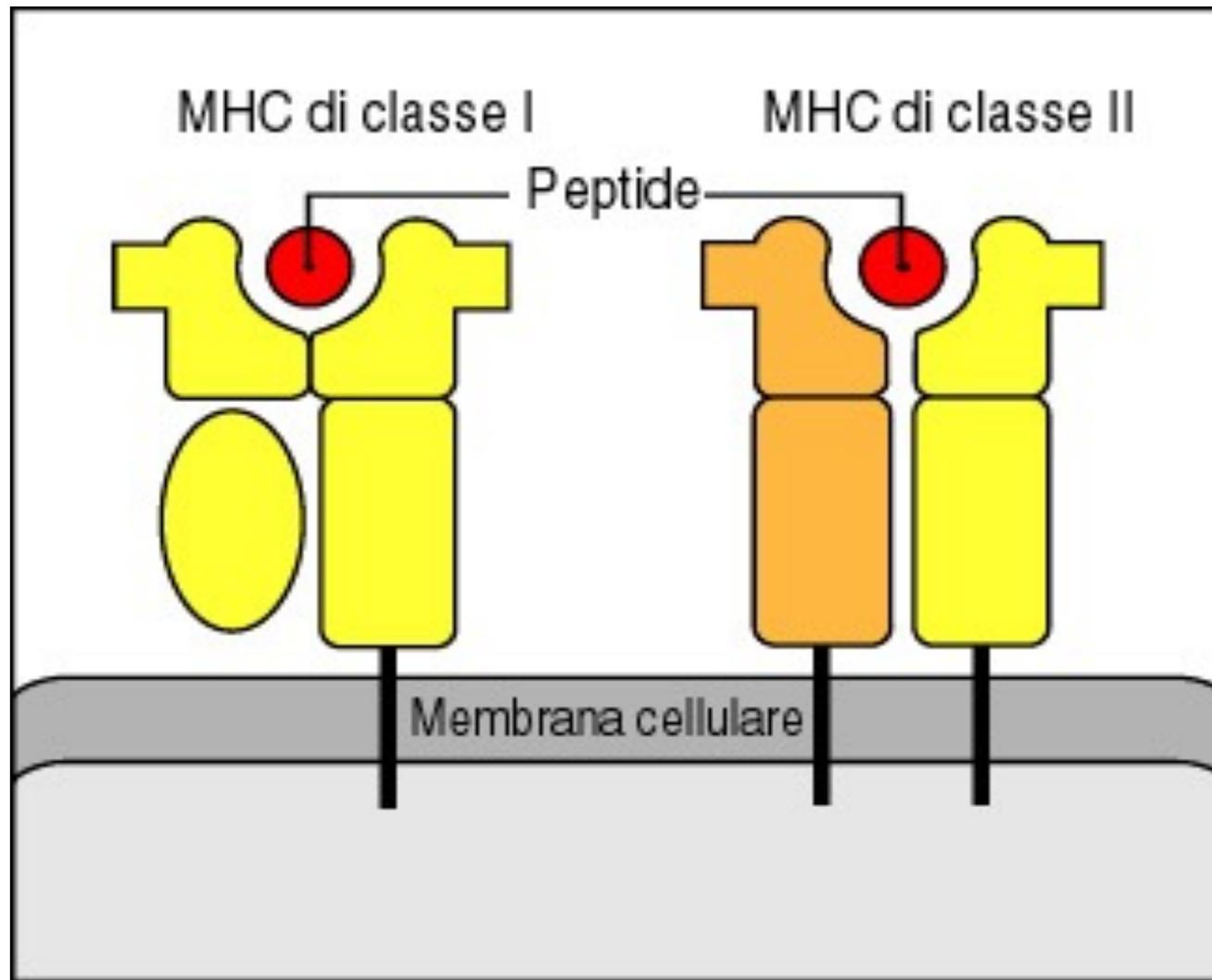
TCR

peptide microbico

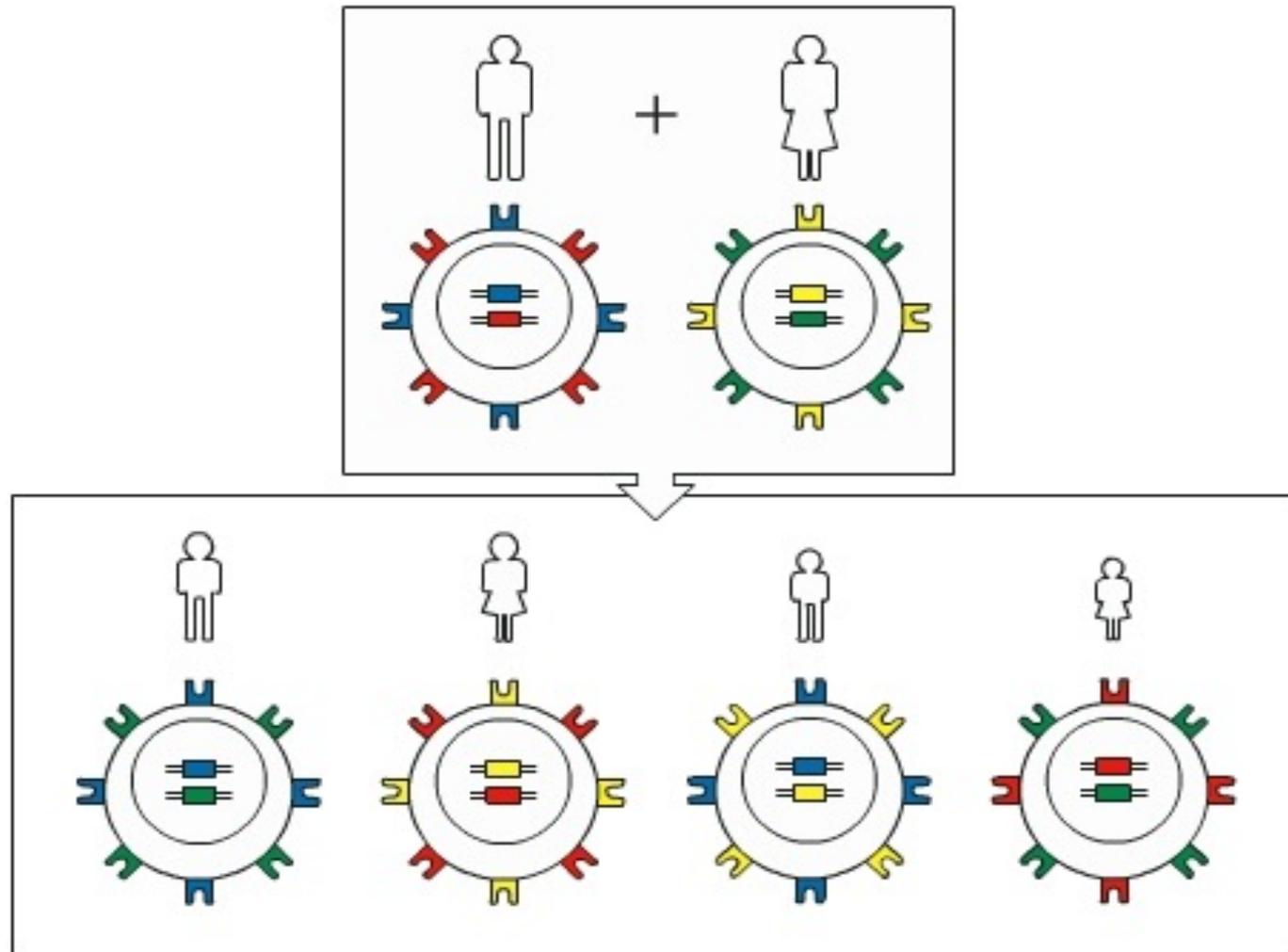
MHC



Esistono due classi di molecole MHC



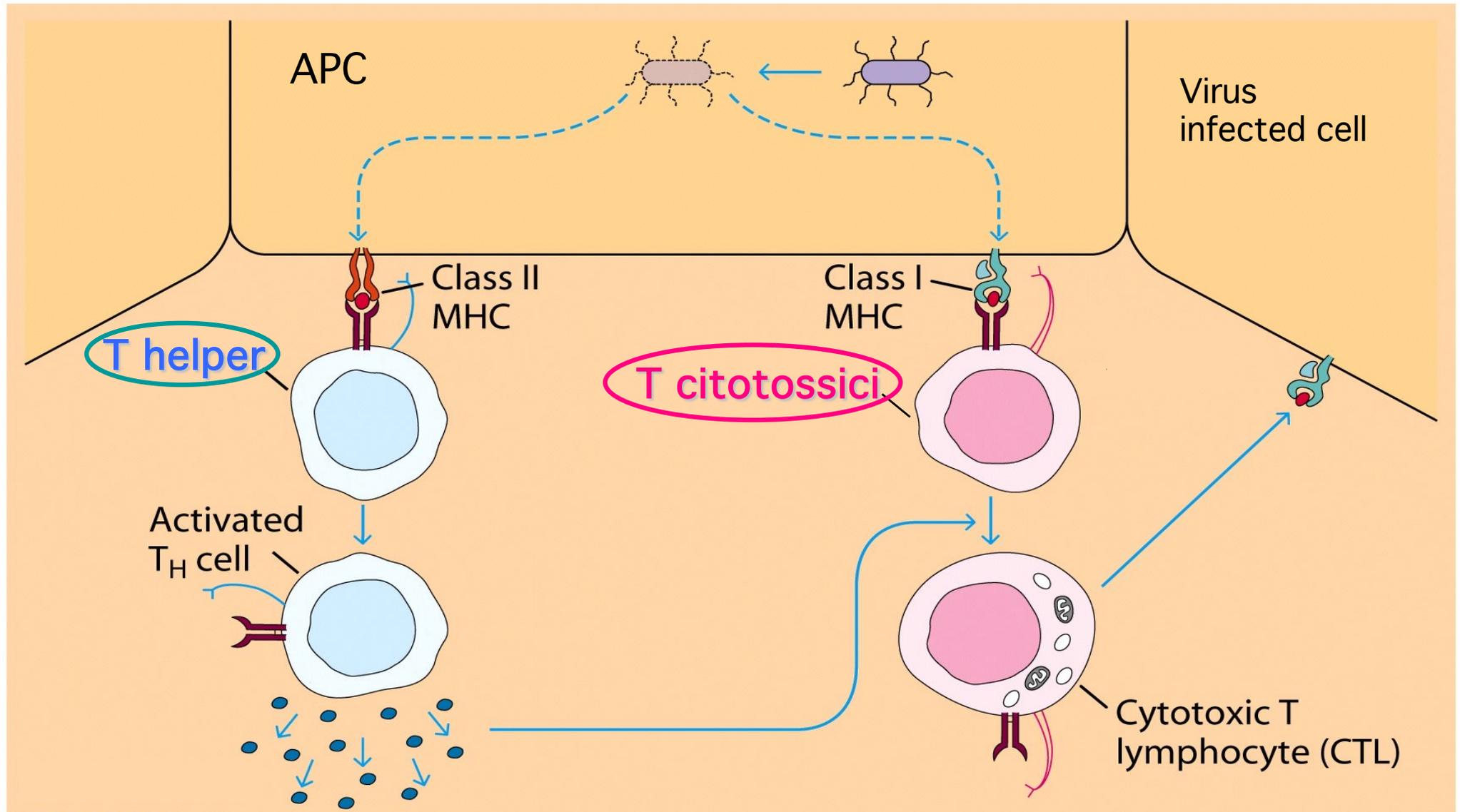
L' espressione degli alleli MHC è co-dominante



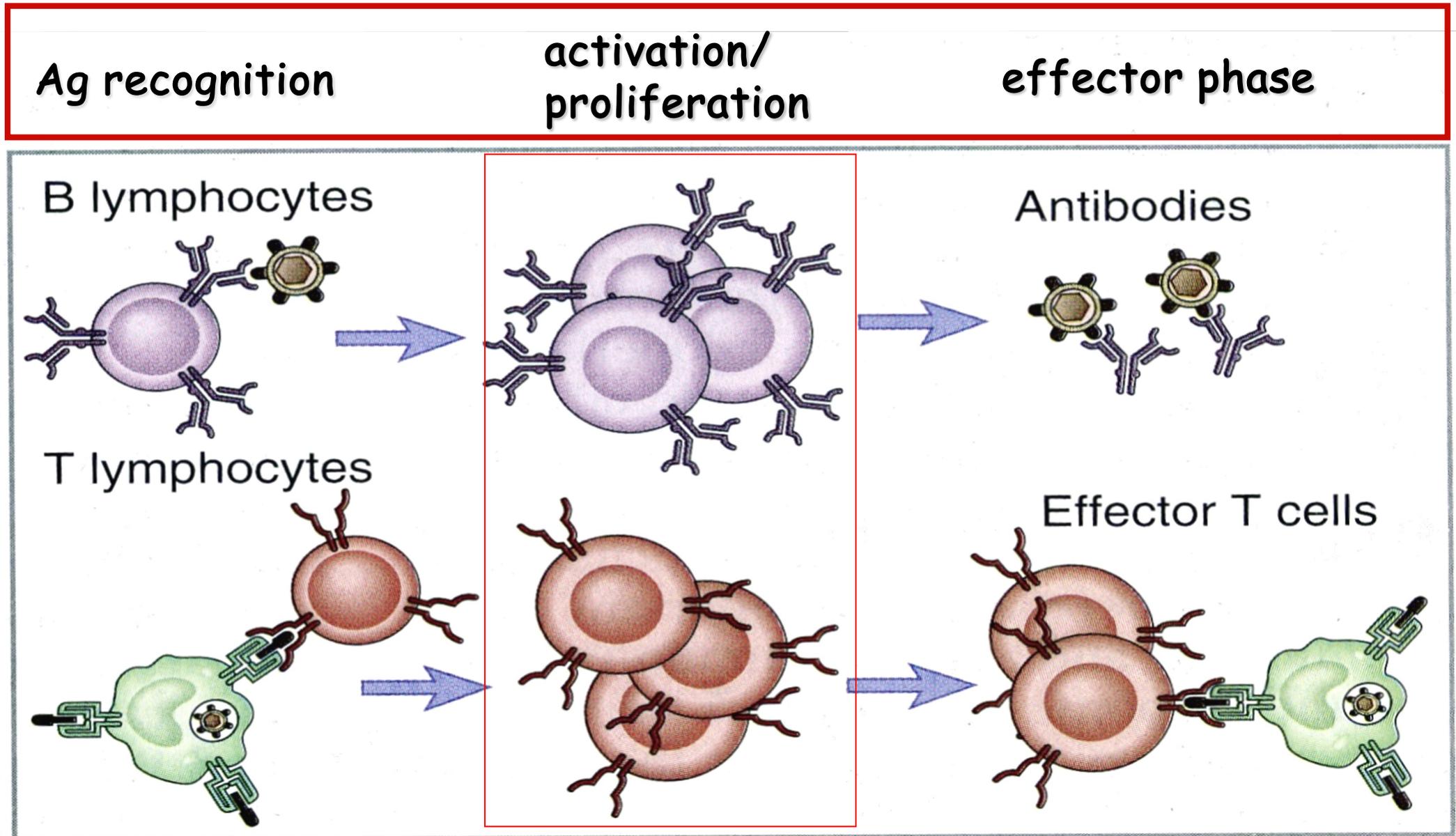
# Struttura dei geni MHC

- I geni MHC sono **codominanti**, vengono cioè espressi prodotti proteici dei geni dell' MHC sia di un cromosoma che dell' altro.
- Ogni individuo possiede perciò un “patrimonio” di molecole MHC che sono derivate metà dal padre, metà dalla madre. L' insieme di tutte queste molecole è definito **APLOTIPO**.

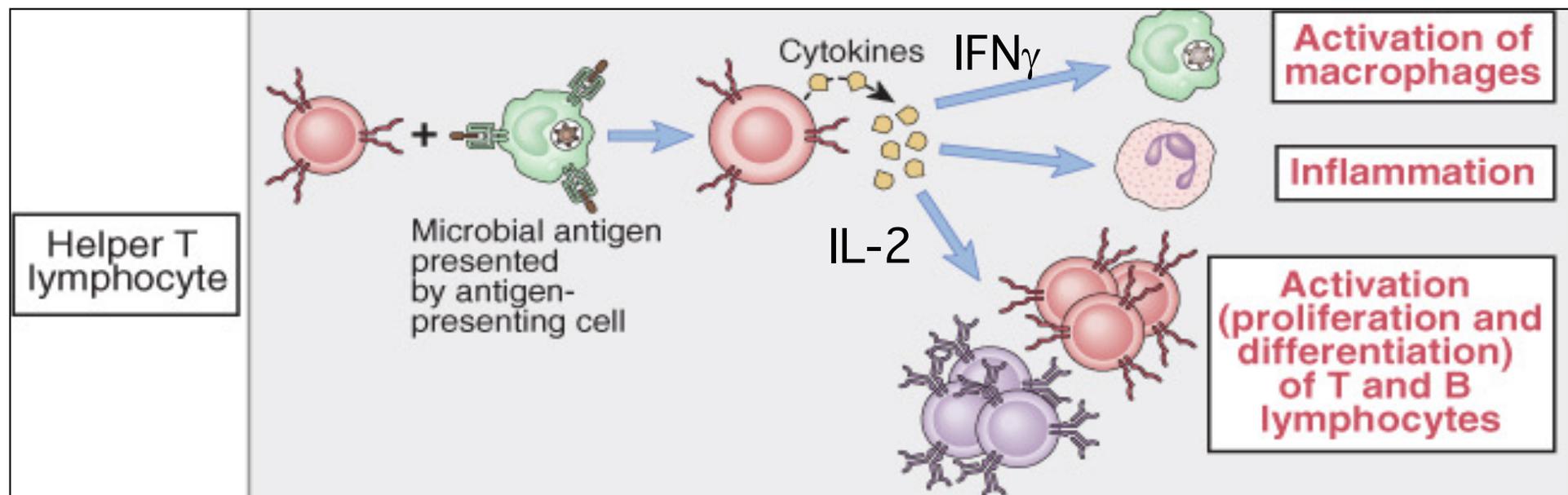
# IL PEPTIDE ASSOCIATO A MOLECOLE MHC DI CLASSE I E II E' PRESENTATO DALLE APC A LINFOCITI T DIVERSI



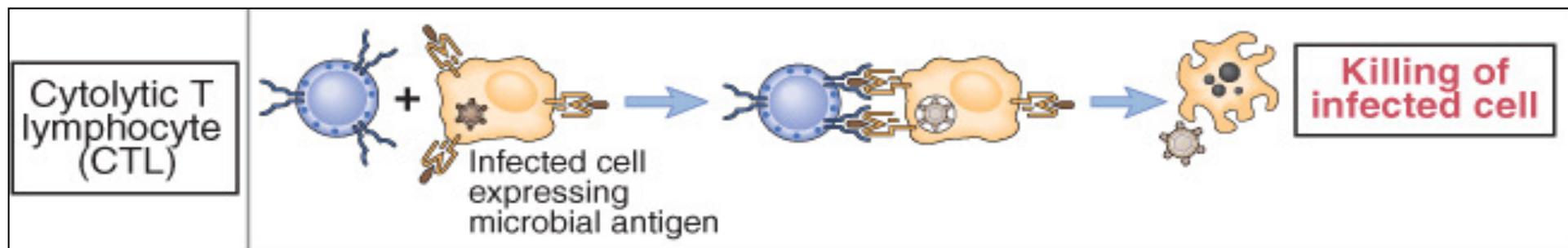
# I linfociti dopo aver riconosciuto l'antigene devono attivarsi e proliferare prima di diventare cellule effettrici



# Meccanismi effettori dei linfociti T



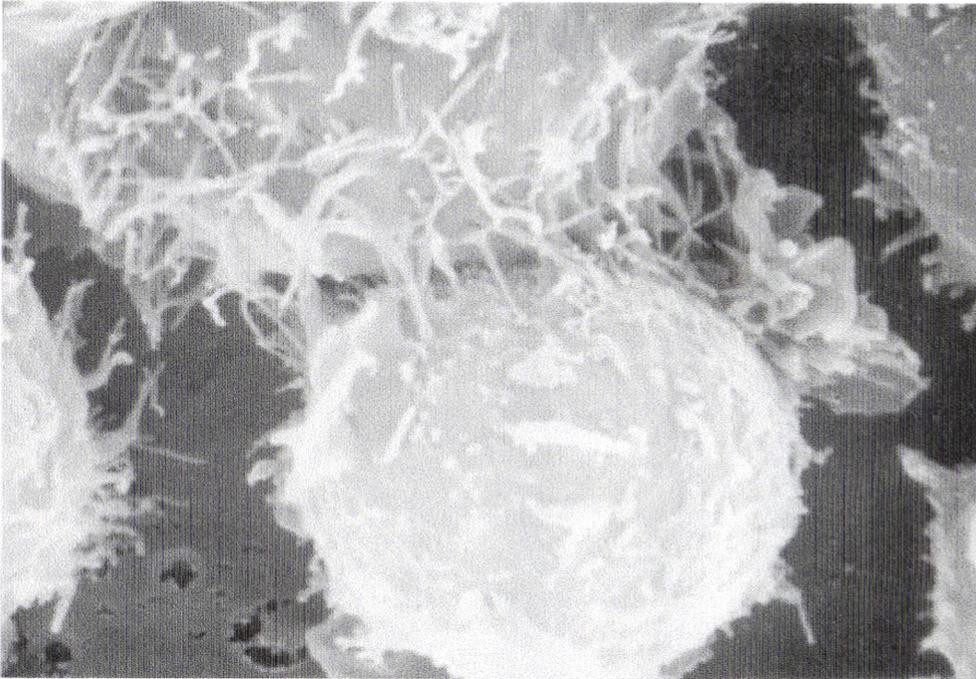
- Il **Linfocita T helper** rilascia citochine e guida le risposte delle cellule dell'immunità innata e degli altri linfociti



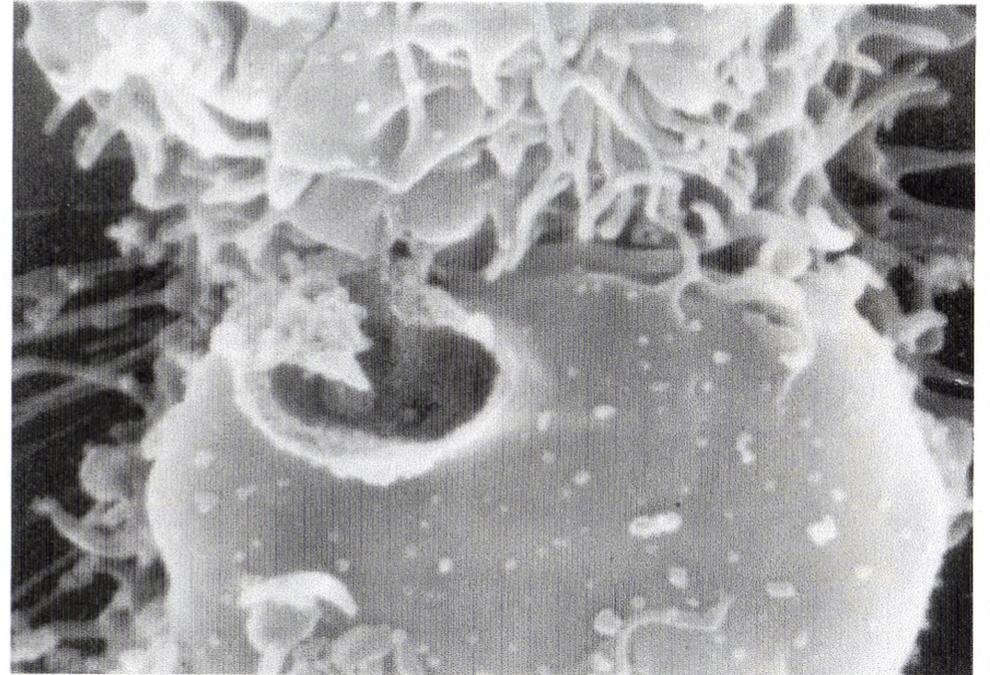
- Il **Linfocita T citotossico** uccide le cellule infettate

# Il bacio della morte

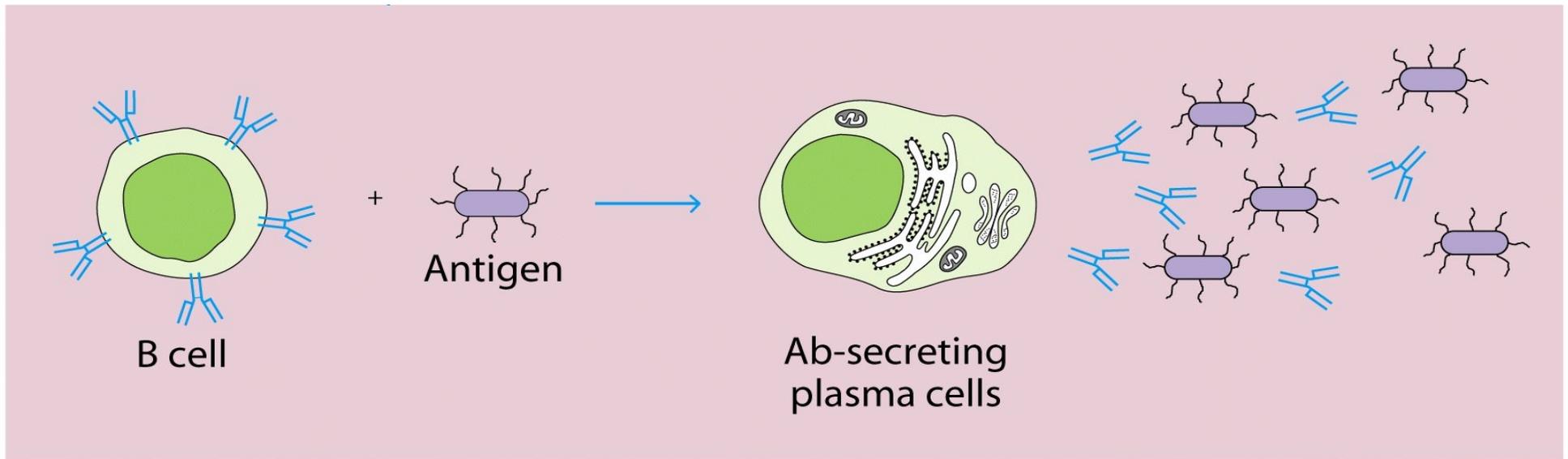
(a)



(b)



# Meccanismi effettori dei linfociti B



- Il **Linfocita B** si differenzia in plasmacellula e secerne anticorpi

# GLI ANTICORPI: I PROTAGONISTI DELLE RISPOSTE UMORALI DELL' IMMUNITA' SPECIFICA

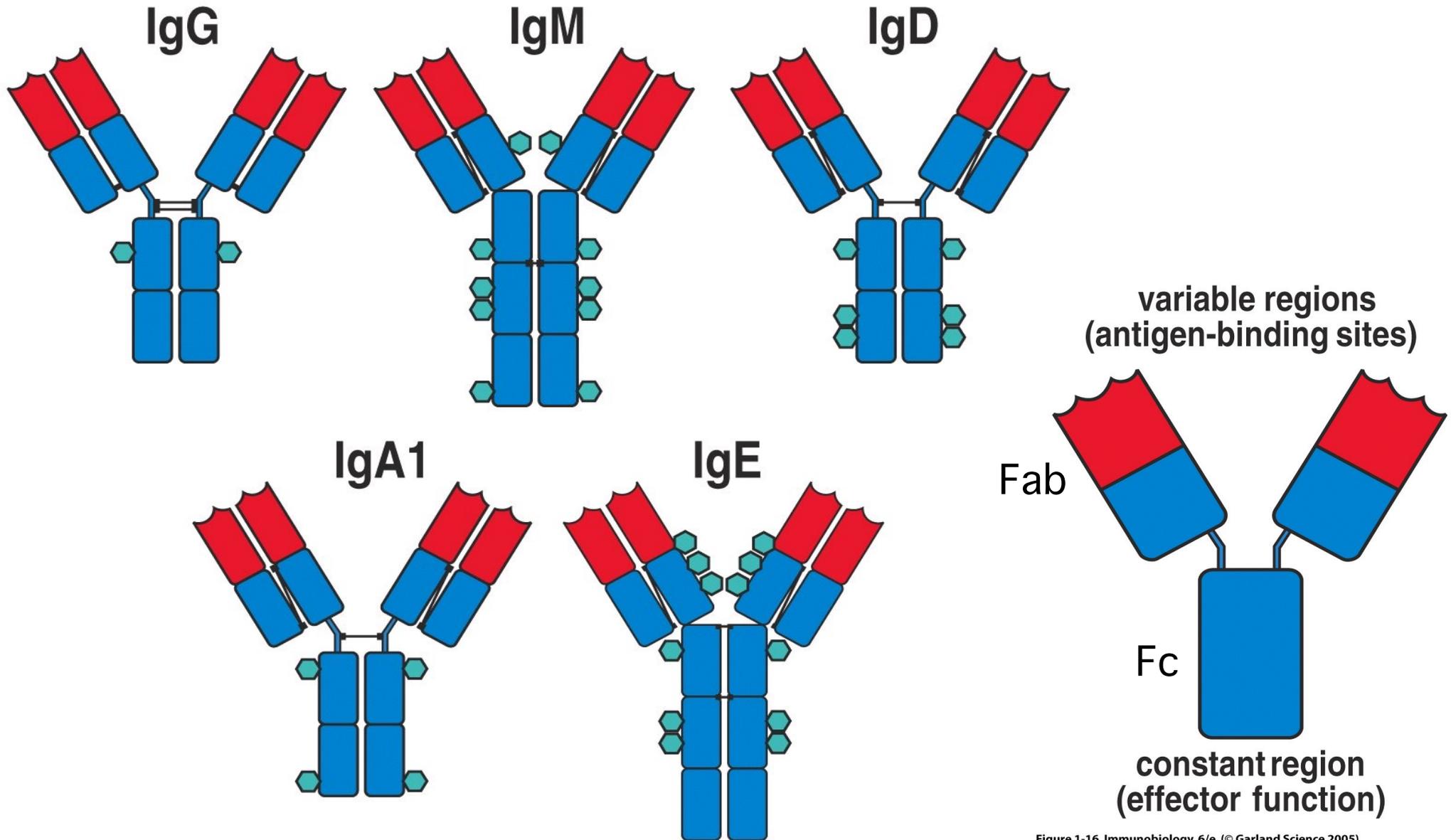
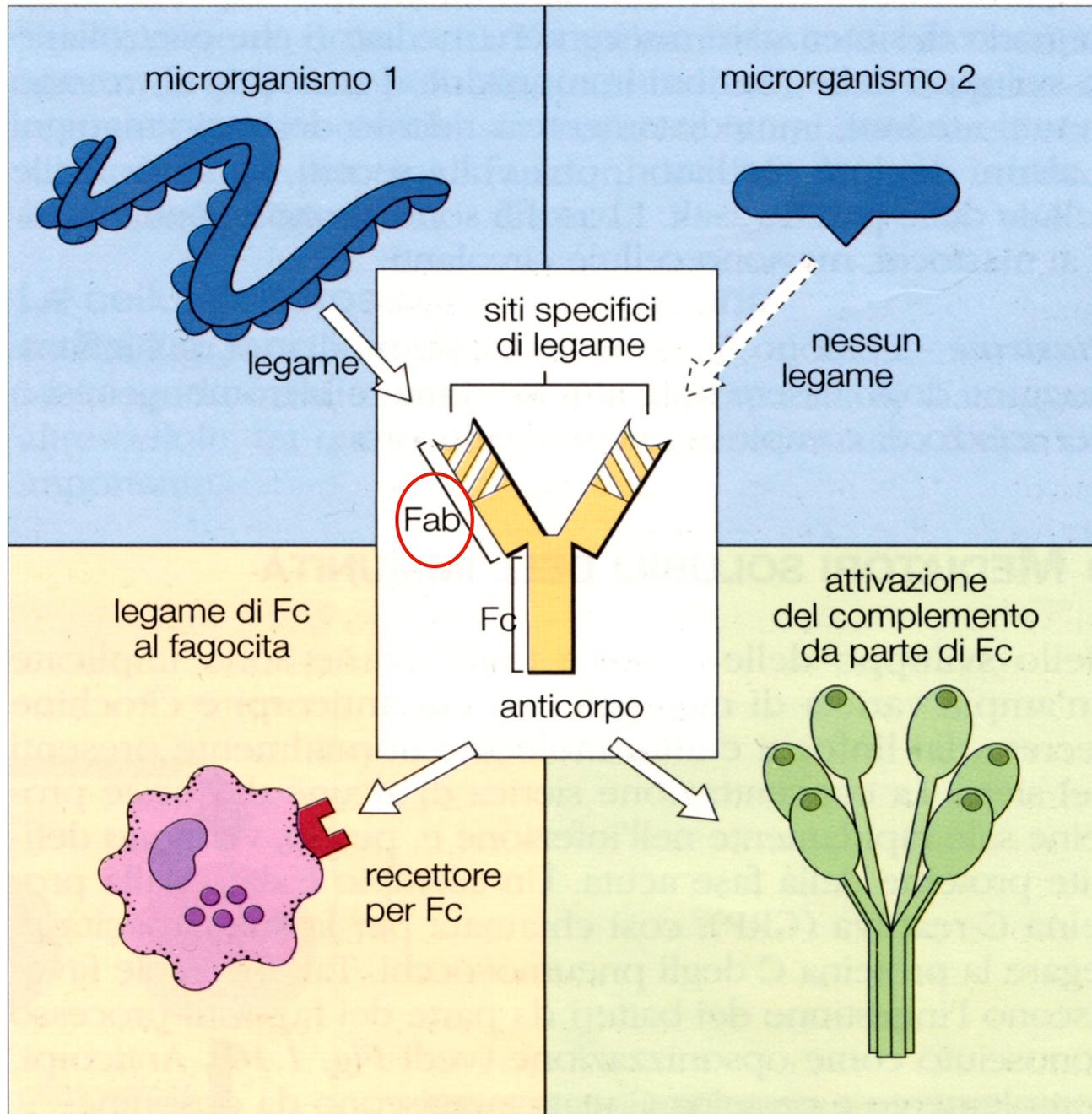


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 1-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Mediatori solubili: **gli anticorpi**



# GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANO PARTICELLE VIRALI

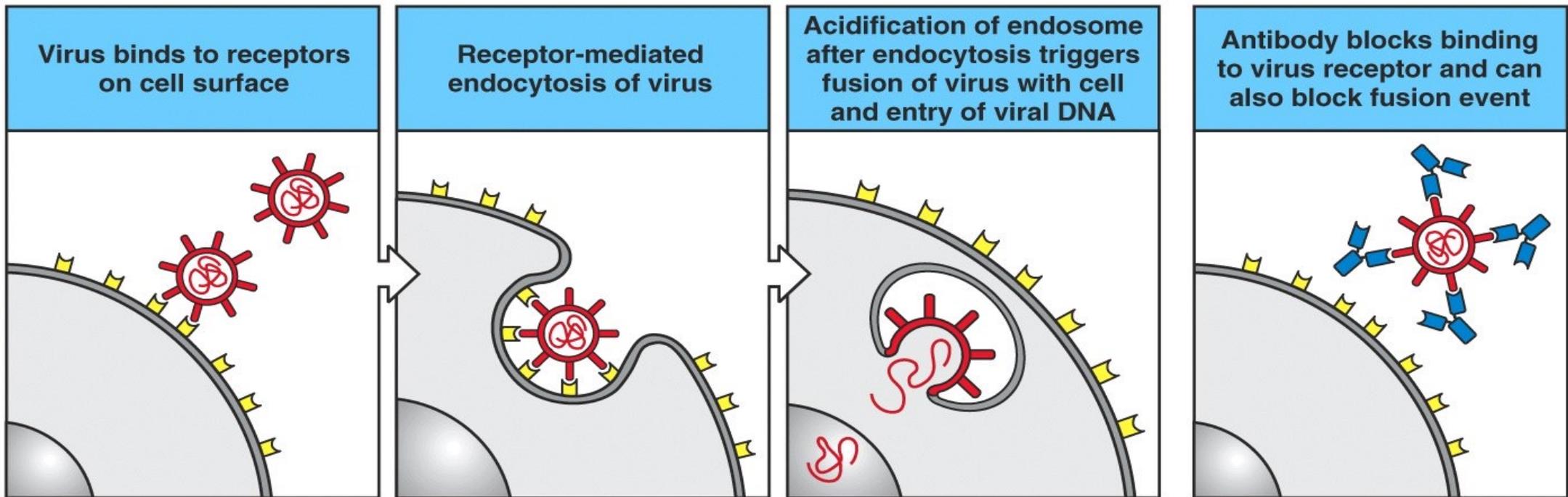
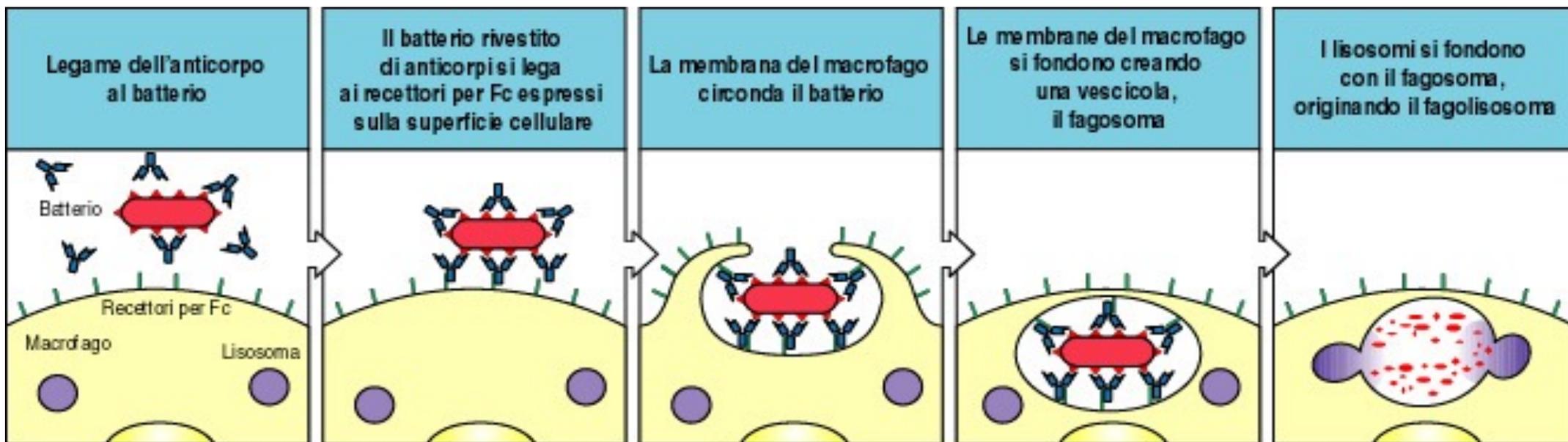


Figure 9-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI !



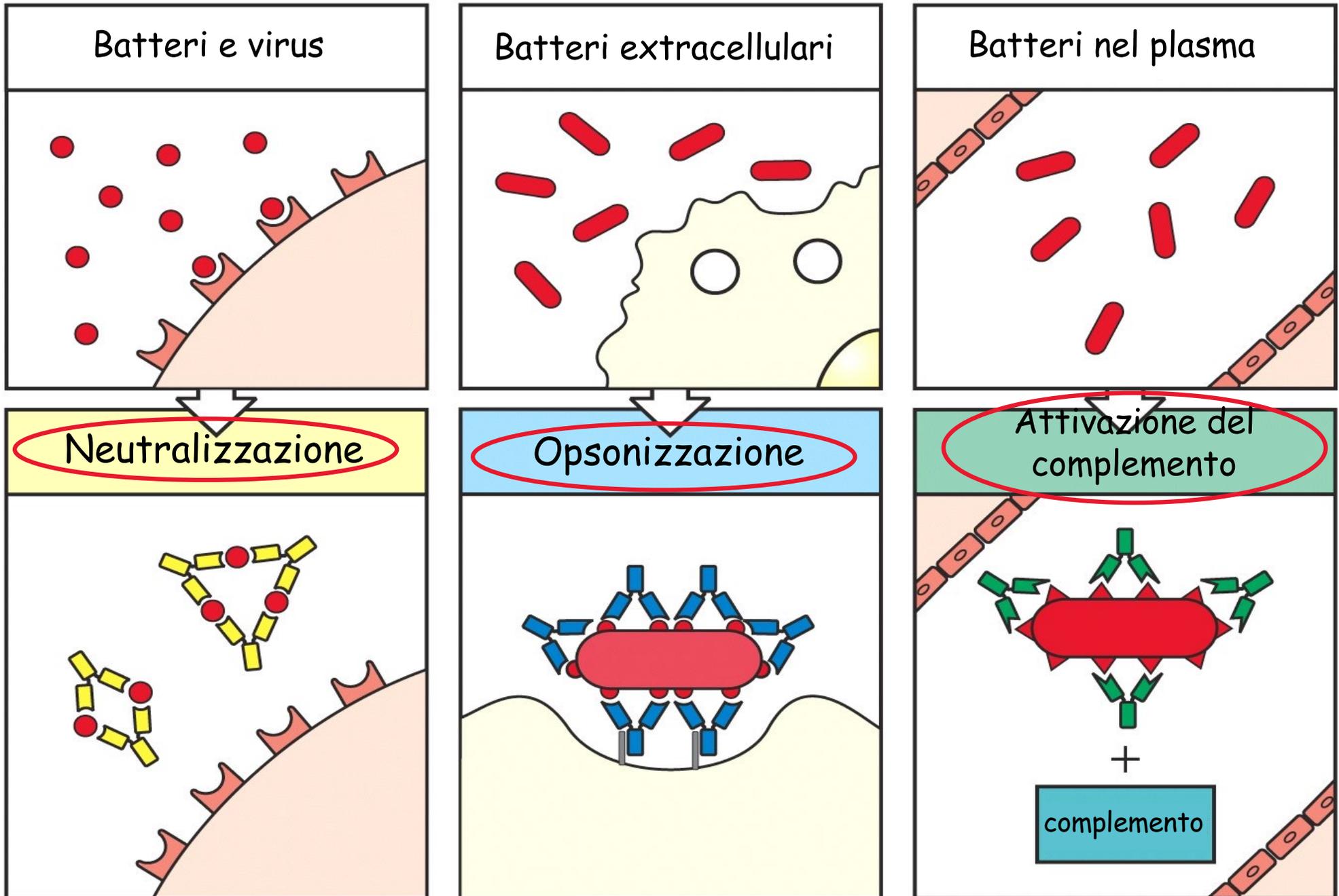
I RECETTORI Fc ESPRESSI SUI FAGOCITI LEGANO GLI ANTICORPI CHE HANNO RICOPERTO LA SUPERFICIE DEI BATTERI

Opsonizzare = preparare al pasto

I patogeni opsonizzati vengono fagocitati in maniera più efficiente (10-50 volte di più degli stessi patogeni non opsonizzati)

Le principali sostanze in grado di funzionare da OPSONINE, ossia capaci di opsonizzare i patogeni, sono gli anticorpi.

# Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni



# Le funzioni effettrici degli anticorpi

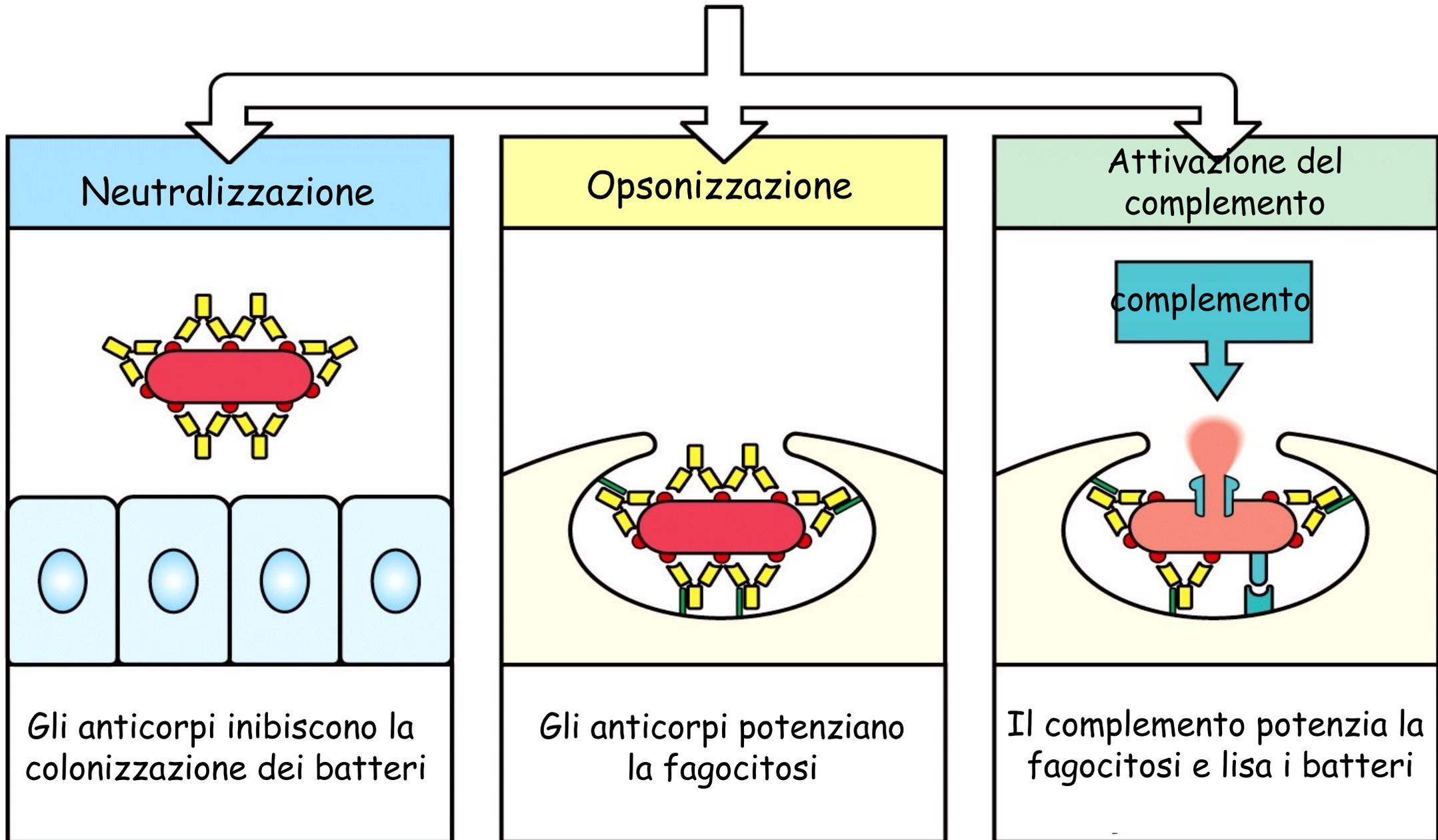
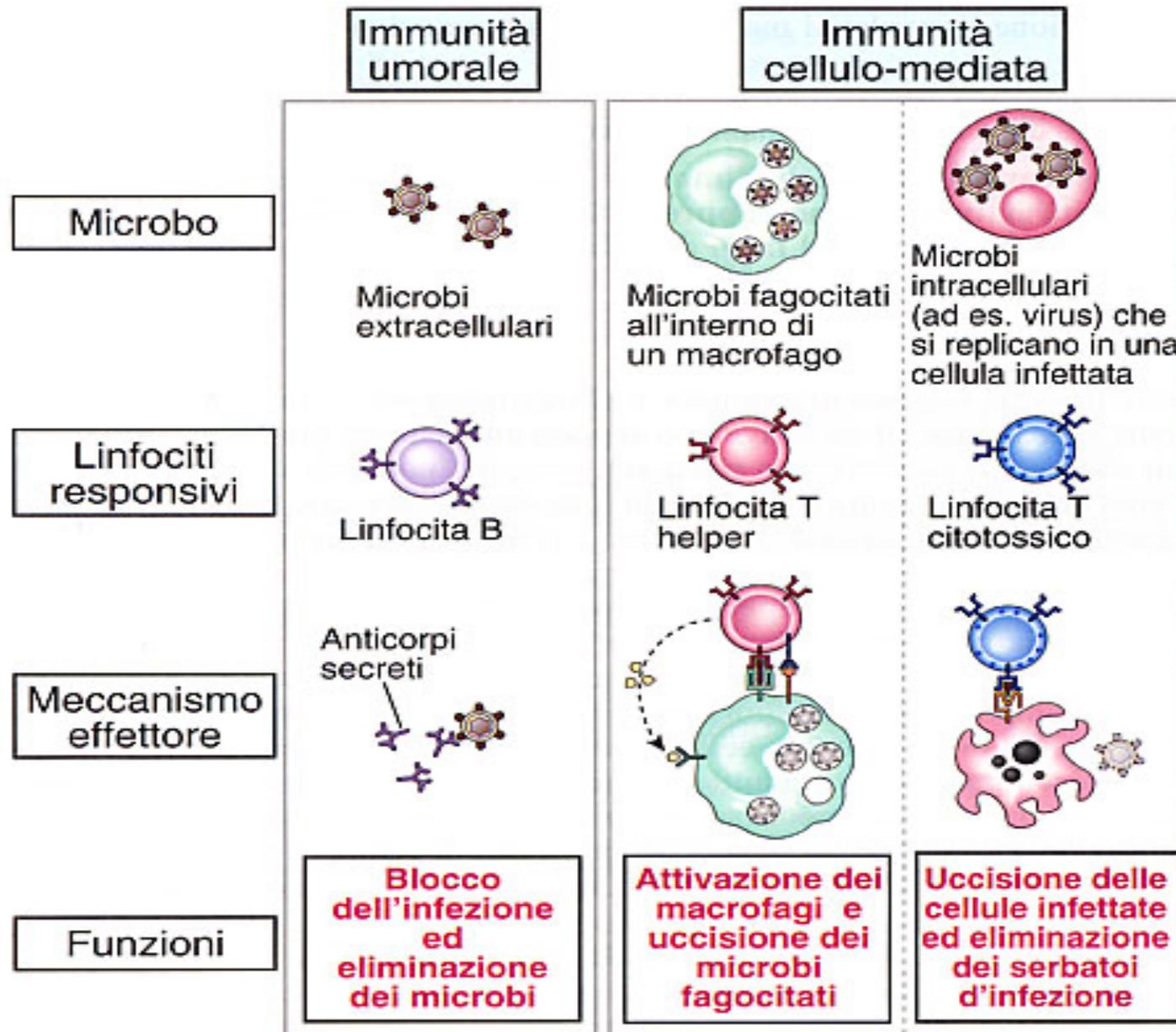


Figure 9-1 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

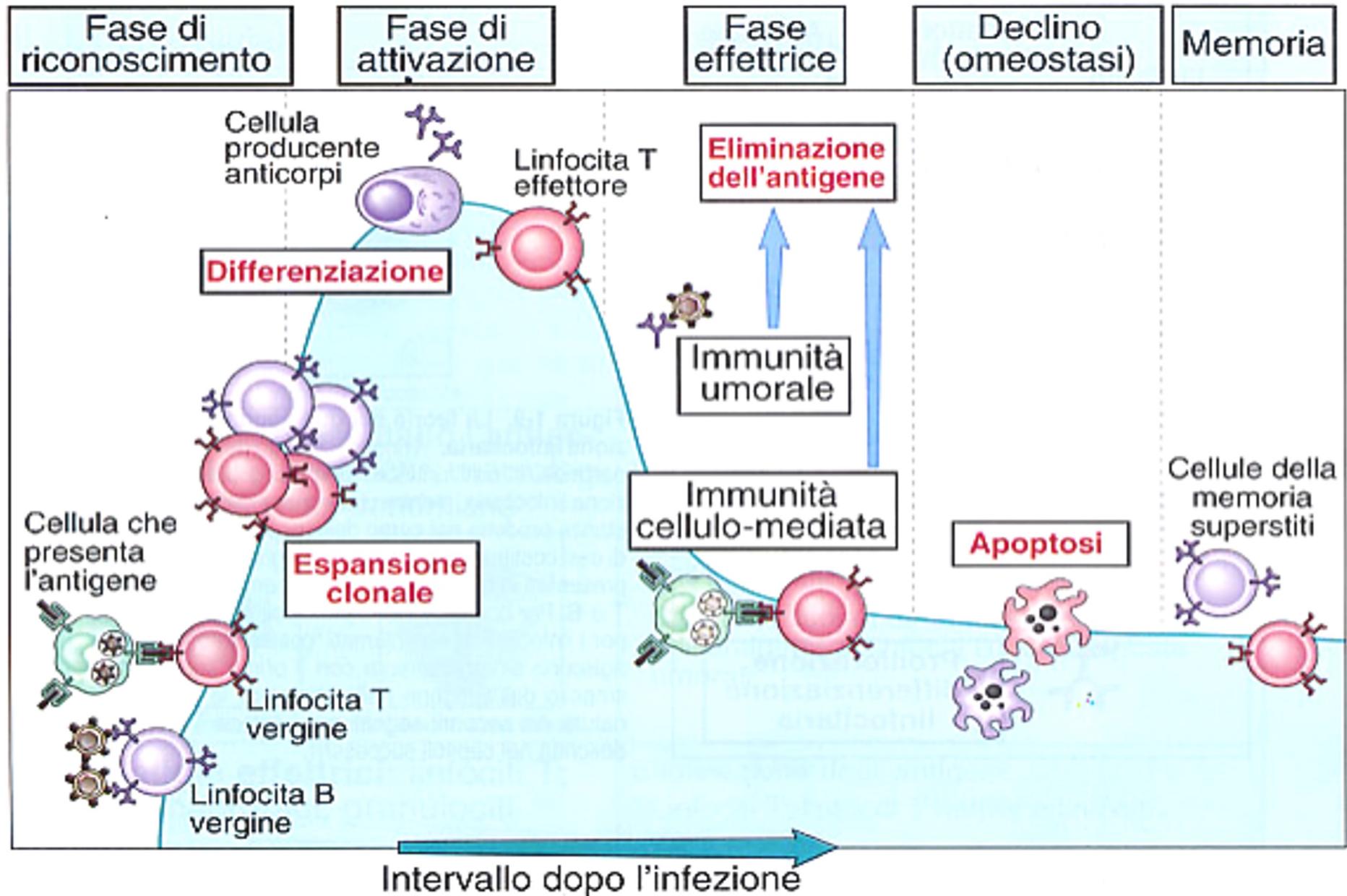
Funzione	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralizzazione	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	-
Opsonizzazione	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilizzazione per le cellule NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilizzazione dei mastociti	-	-	+	-	+	-	-	+++
Attivazione del complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Proprietà	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Trasporto attraverso l'epitelio	+	-	-	-	-	-	+++ (dimero)	-
Trasporto attraverso la placenta	-	-	+++	+	++	++	-	-
Diffusione nei siti extravascolari	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomero)	+
Livelli medi nel siero (mg/ml)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,5	$5 \times 10^{-5}$

**Figura 4.32** Ciascun isotipo di immunoglobulina umana svolge delle funzioni specializzate ed ha distinte proprietà. Le principali funzioni effettrici di ciascun isotipo (+++) sono riportate in rosso intenso, le funzioni minori (++) in rosa intenso e le funzioni ancora meno importanti (+) in rosa pallido. Similmente sono presentate altre proprietà, con la concentrazione sierica media mostrata nella riga in basso. L'opsonizzazione si riferisce alla capacità dell'anticorpo stesso di facilitare la fagocitosi. Gli anticorpi che attivano il sistema del complemento indirettamente causano l'opsonizzazione via complemento. Le proprietà delle IGA1 ed IgA2 sono simili a quelle delle IgA. IgG2 agisce come una opsonina in presenza di una variante genetica del suo recettore per Fc sui fagociti, riscontrata in circa il 50% della popolazione caucasica. NK, Natural Killer.

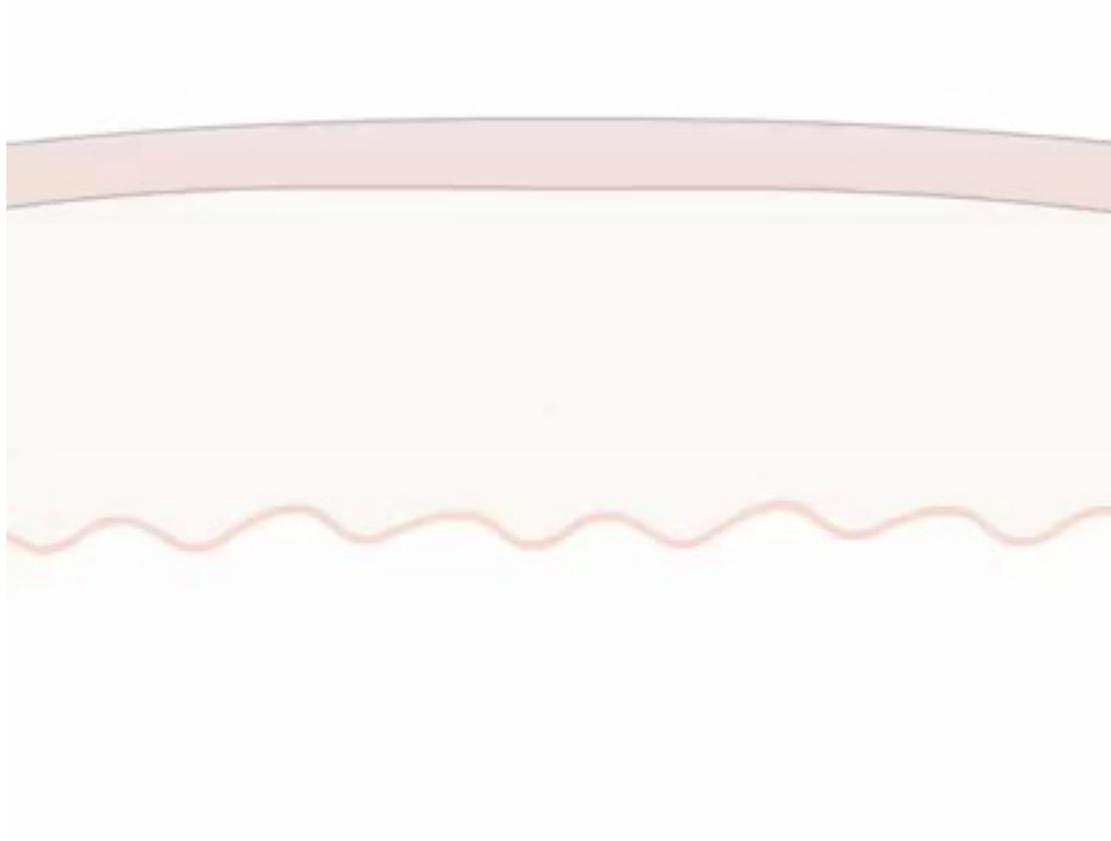
# Le funzioni dell'immunità acquisita variano sulla base del patogeno



# Le diverse fasi della risposta immunitaria



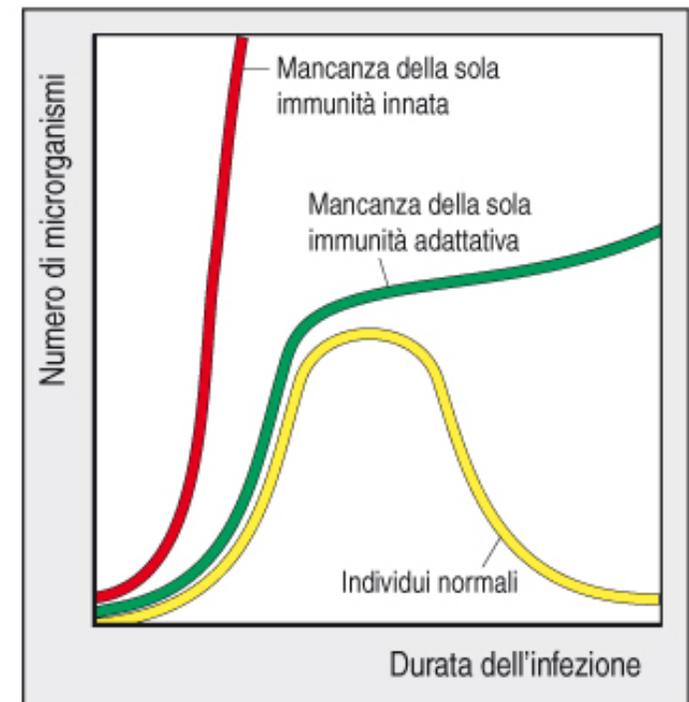
# Visione integrata della risposta immunitaria nella difesa contro le infezioni

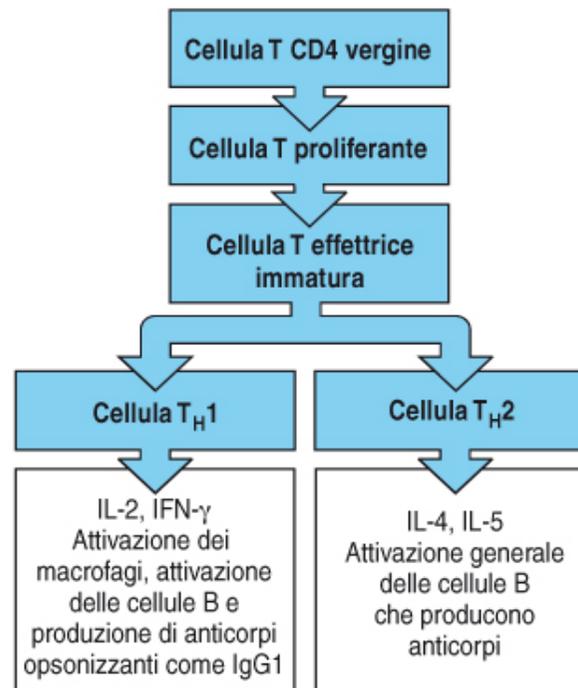


**Figura 1.11 I benefici di possedere sia l'immunità innata che quella adattativa.** Negli individui normali, un'infezione primaria è eliminata dagli effetti combinati dell'immunità innata e adattativa (linea gialla). In una persona che manca di immunità innata, infezioni non controllate si verificano perché la risposta immunitaria adattativa non può essere avviata senza una precedente risposta innata (linea rossa). In una persona che manca di risposte immunitarie adattative, l'infezione è inizialmente contenuta dall'immunità innata, ma non può essere eliminata (linea verde).

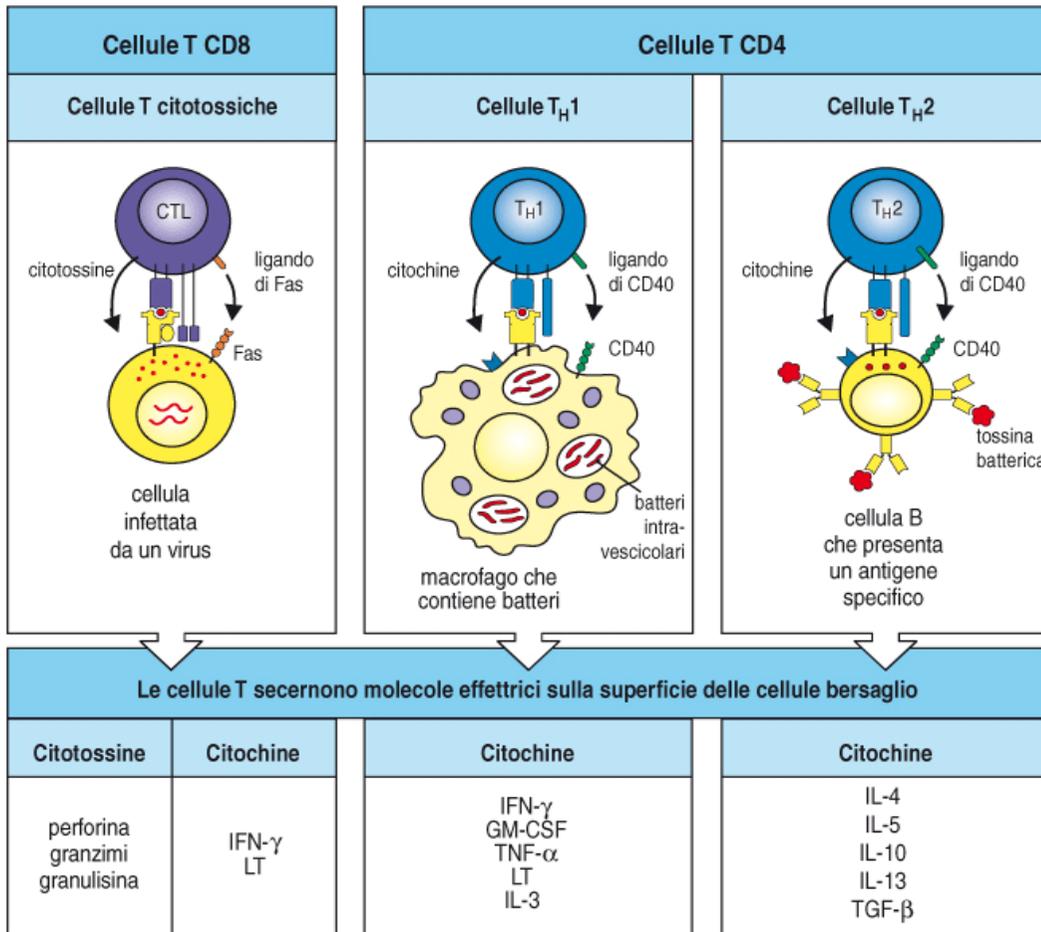


Peter Parham  
**Il Sistema Immunitario**  
Edises

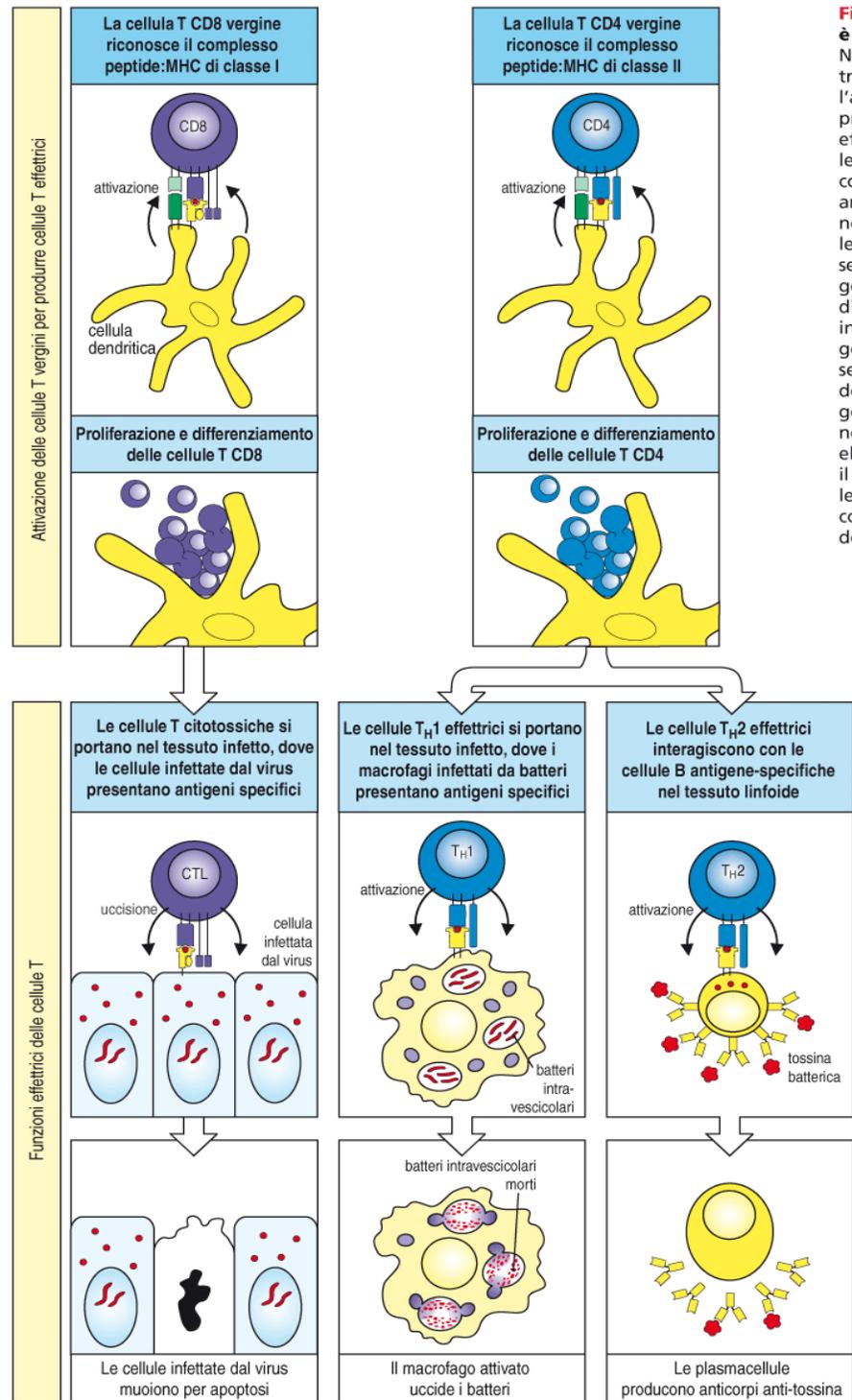




**Figura 8.19 Fasi dell'attivazione delle cellule T CD4.** Le cellule T CD4 vergini rispondono per prime ai complessi peptide:MHC di classe II attraverso la sintesi di IL-2 e la proliferazione. Le cellule che ne discendono possiedono la potenzialità di diventare cellule  $T_H1$  o  $T_H2$ .



**Figura 8.27** I tre tipi di cellule T effettrici producono serie differenti di molecole effettrici. In questa figura sono mostrati i tre tipi di cellule T effettrici, i tipi di cellule bersaglio con cui interagiscono e le molecole effettrici che producono.



**Figura 8.39** La risposta delle cellule T è caratterizzata da due fasi distinte. Nella prima fase, le cellule T vergini incontrano la loro specifica cellula presentante l'antigene professionale, che le induce a proliferare e a differenziarsi in cellule T effettrici. Nella seconda fase, queste cellule T effettrici riconoscono e interagiscono con le cellule bersaglio che legano specifici antigeni. Le cellule T CD8 vergini diventano cellule effettrici CD8 citotossiche (CTL), le quali uccidono cellule bersaglio che presentano peptidi, derivanti da virus o patogeni citoplasmatici, legati a molecole MHC di classe I. Le cellule T CD4 si differenziano in cellule T<sub>H</sub>1 o T<sub>H</sub>2, che riconoscono antigeni presentati dalle molecole MHC di classe II. Le cellule T<sub>H</sub>1 inducono l'attivazione dei macrofagi, cosa che potenzia la loro generale capacità di eliminare un'infezione extracellulare e più specificamente di eliminare i microrganismi che colonizzano il sistema vescicolare macrofagico. Le cellule T CD4 T<sub>H</sub>2 attivano le cellule B vergini e controllano molti aspetti dello sviluppo della risposta anticorpale.