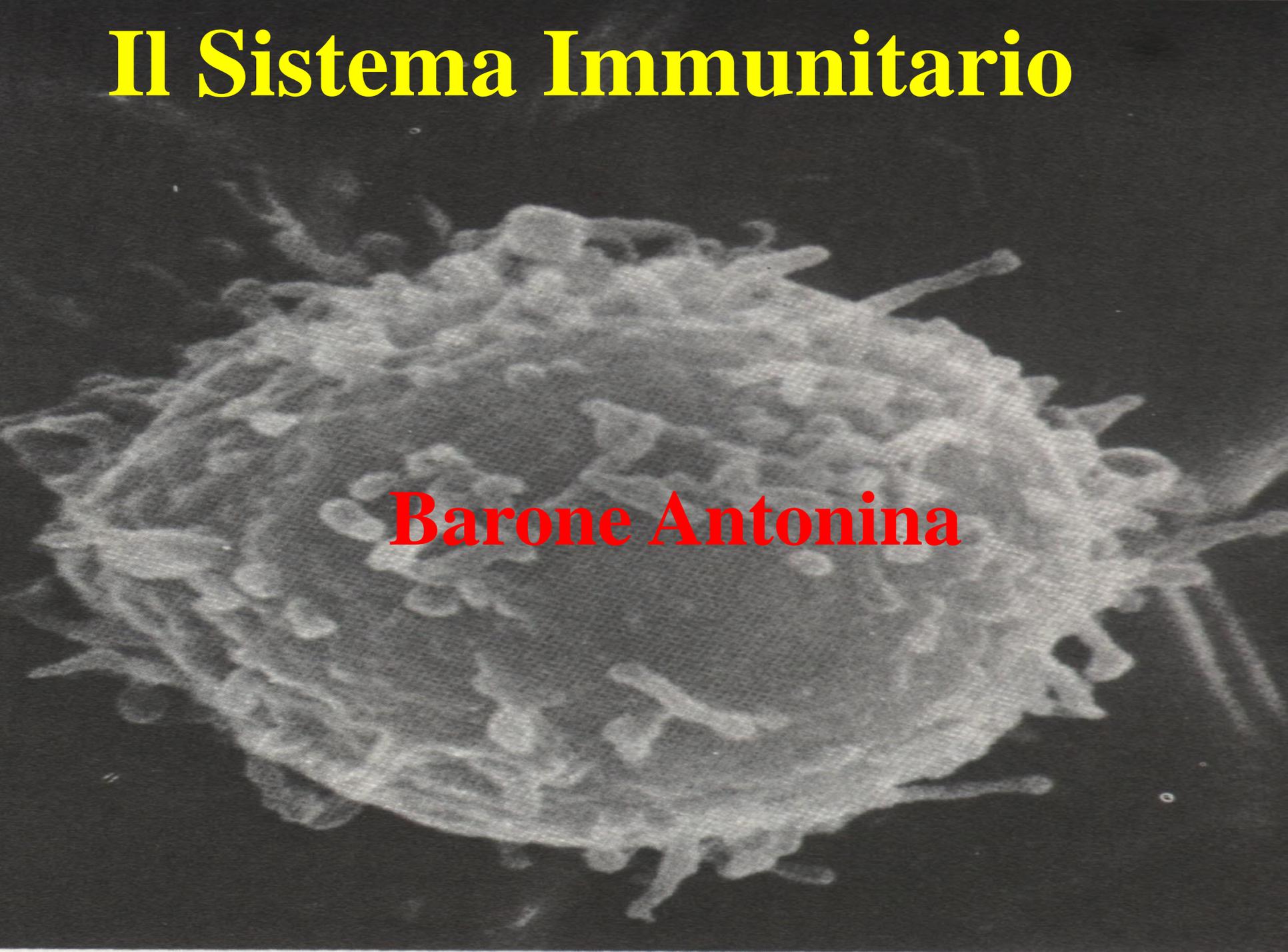


Il Sistema Immunitario

Barone Antonina

A scanning electron micrograph (SEM) of a cell, likely a macrophage or a similar immune cell, showing a highly textured surface covered in numerous fine, hair-like projections (microvilli) and some longer, thicker filaments. The cell is roughly spherical and occupies most of the frame against a dark background.

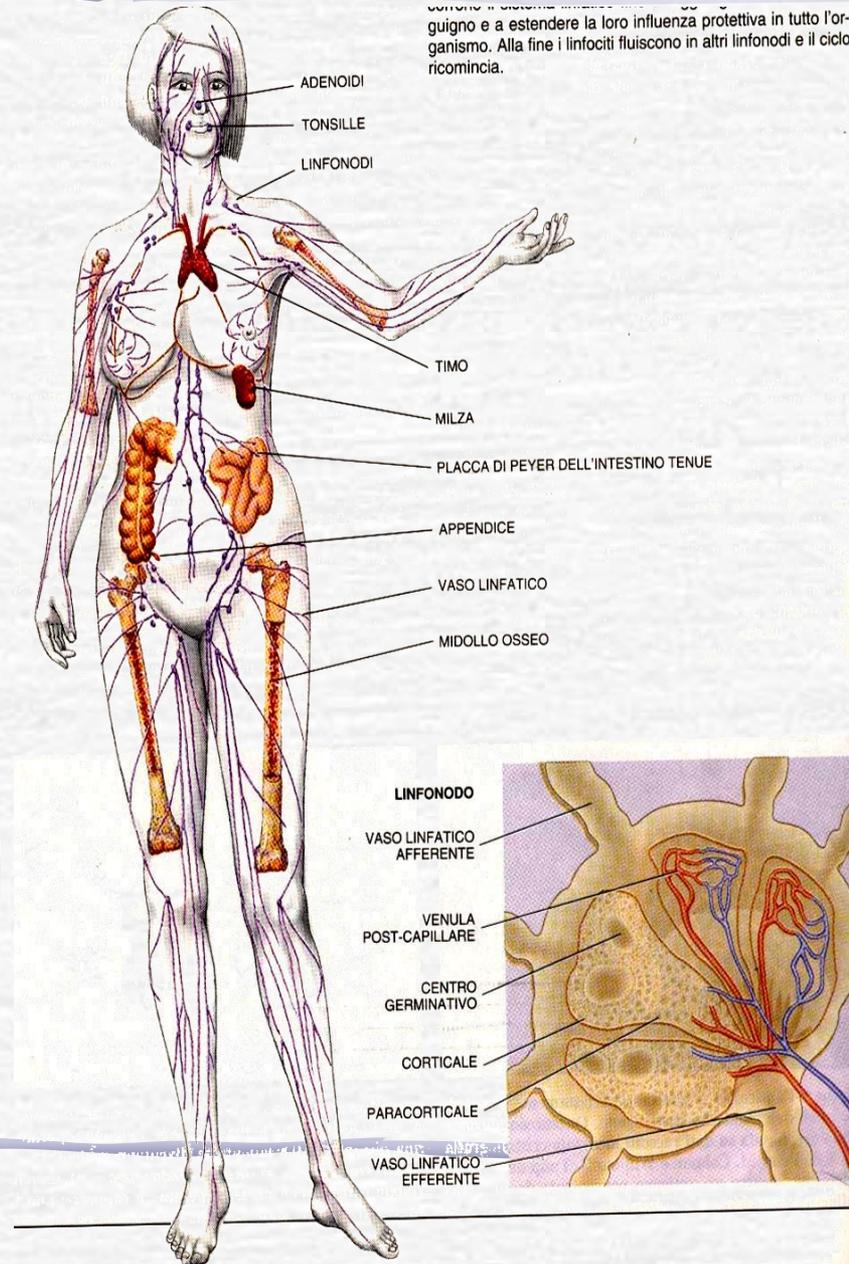
Chi ci difende dalle infezioni?

- L'organismo è protetto dagli agenti infettivi da un esercito ben differenziato di cellule (**gli anticorpi**) e molecole che lavorano di concerto.
- Bersaglio ultimo delle risposte immunitarie è **l'antigene** che di solito è una molecola estranea (spesso una proteina) appartenente ad un batterio, ad un virus o ad un altro invasore.

Le difese immunitarie decentrate

Poiché gli agenti infettivi possono entrare nell'organismo in ogni punto, i tessuti e gli organi dell'immunità sono ampiamente disseminate lungo tutto il corpo.

Esse sono costituite da: adenoidi, tonsille, timo, milza, appendice, midollo osseo, placca di Peyer e gli innumerevoli linfonodi sparsi lungo il sistema linfatico.



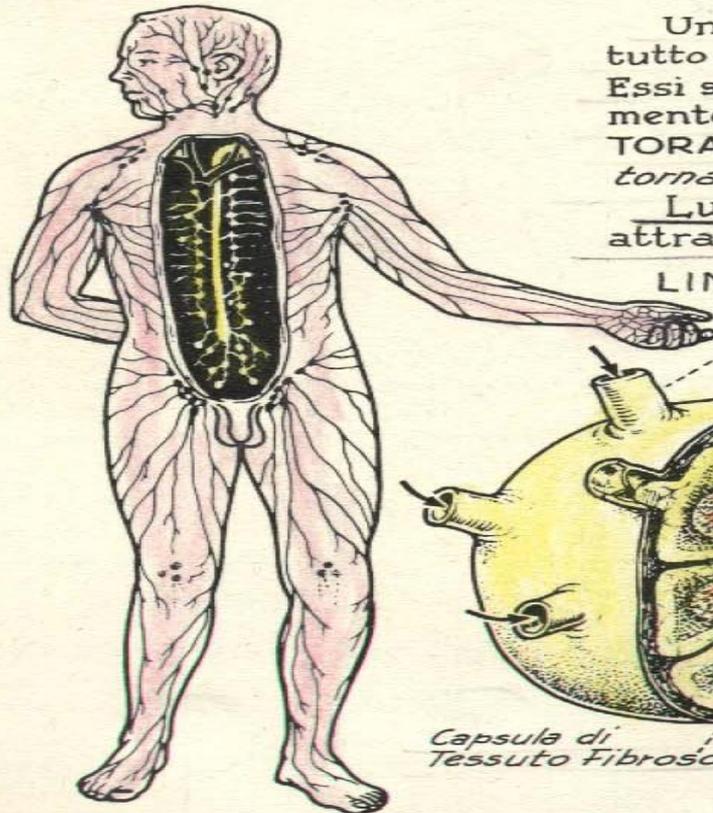
Il sistema linfatico

Tutte le **CELLULE** sono immerse nel **FLUIDO INTERSTIZIALE**. Questo diffonde dai **CAPILLARI**. In parte torna ai **CAPILLARI**. In parte è drenato dai vasi **LINFATICI** a fondo cieco e parete sottile. Prende allora il nome di **LINFA** (simile al plasma ma con meno proteine).



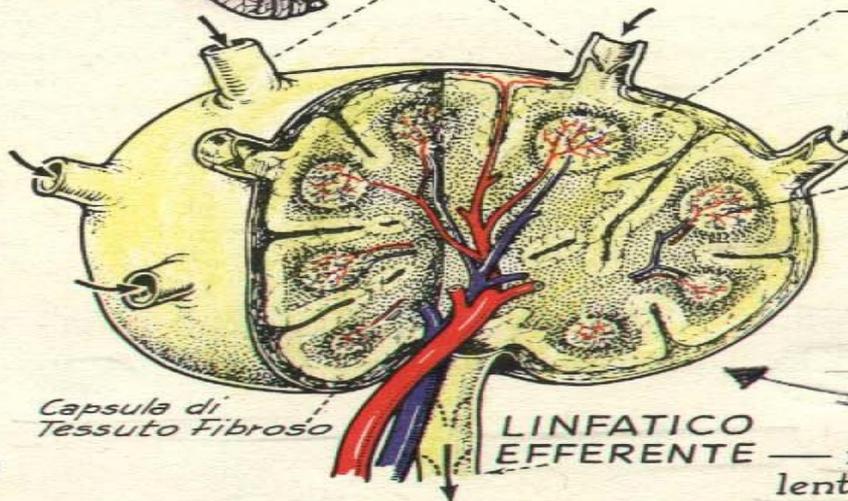
Una rete di **VASI LINFATICI** drena gli spazi tessutali di tutto il corpo (ad eccezione del Sistema Nervoso Centrale). Essi si uniscono per formare vasi di calibro progressivamente più grande → **GRANDE VENA LINFATICA** e **DOTTO TORACICO** → **VENE SUCLAVIE** (la linfa a questo punto torna al torrente sanguigno).

Lungo i vasi MAGGIORI, la LINFA è filtrata attraverso i LINFONODI.



LINFATICI AFFERENTI

— versano la loro LINFA nello spazio del **Seno a IMPALCATURA RETICOLARE**. **MACROFAGI** fagocitano materiale estraneo (ad es. carbone nei polmoni) o batteri patogeni. **FOLLICOLI LINFATICI** producono **LINFOCITI** — questi disintegrandosi liberano **PLASMA GLOBULINE** (γ Globuline — implicate nella formazione di anticorpi e nelle reazioni immunitarie).



LINFONODO — riceve la linfa dopo il suo lento passaggio attraverso il nodo.

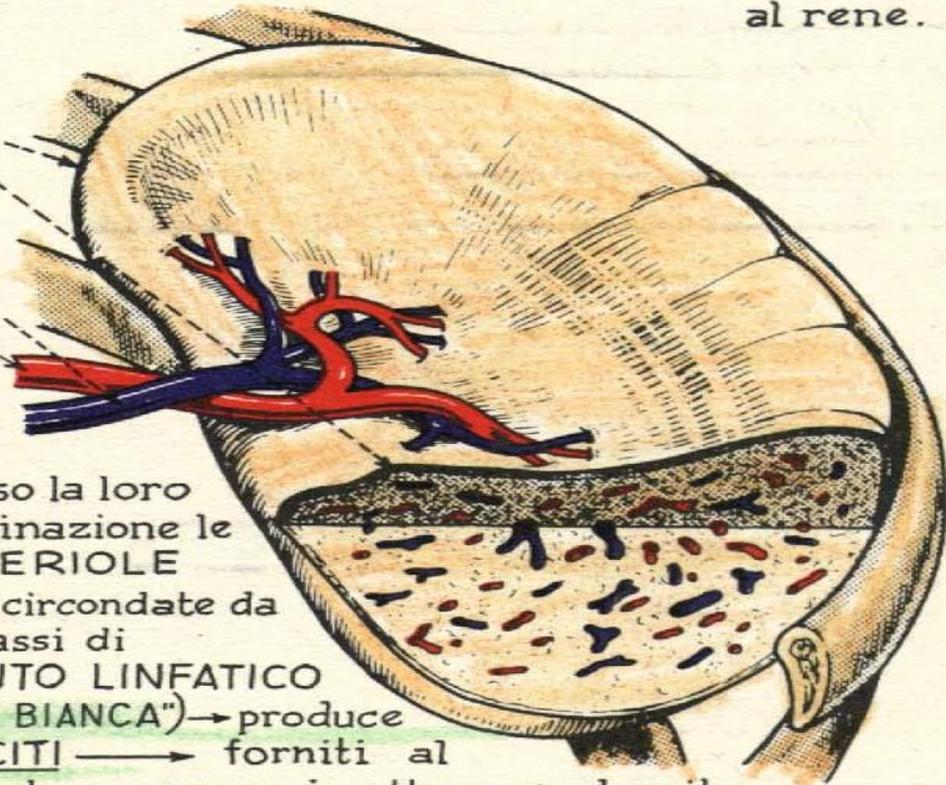
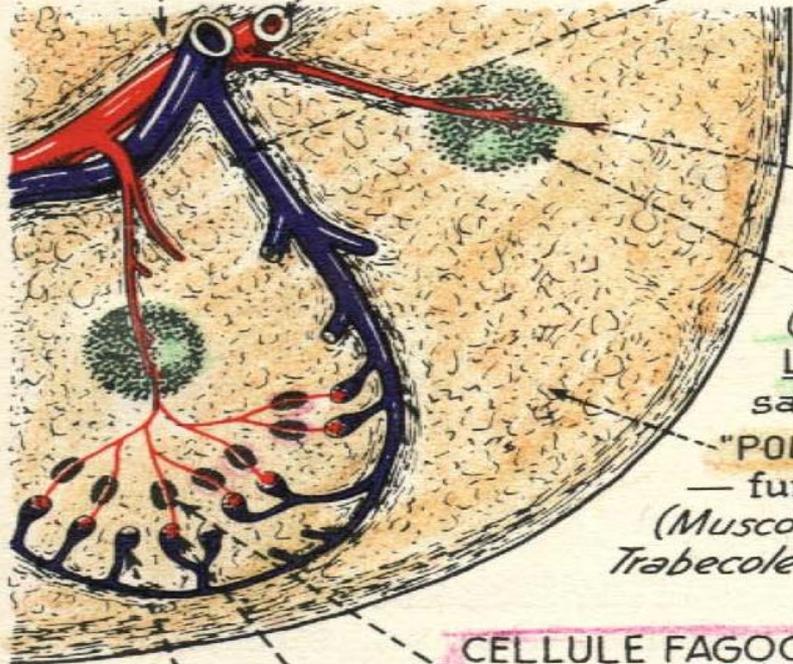
IL PROGRESSO della LINFA verso il CUORE dipende in parte dalla compressione dei vasi linfatici ad opera dei muscoli degli arti e in parte dalla "suzione" creata dai movimenti respiratori. Valvole all'interno dei vasi impediscono il reflusso. Il tessuto linfatico costituisce un importante settore della Difesa Corporea contro agenti invasori quali **PROTOZOI, BATTERI, VIRUS**, o loro prodotti tossici (**TOSSINE**). Questi ultimi agiscono come **ANTIGENI** stimolando la **FORMAZIONE** di **ANTICORPI** — che possono successivamente distruggere o neutralizzare l'antigene.

La milza

La Milza è un organo vascolare, del peso di circa 200 grammi, situato nella parte sinistra dell'addome posteriormente allo stomaco e anteriormente al rene.

CAPSULA di TESSUTO FIBROSO
con propaggini nella sostanza
dell'organo
↓
TRABECOLE

ARTERIA e VENA
SPLENICA
e loro diramazioni
ARTERIA e VENA
TRABECOLARI



Presso la loro
terminazione le
ARTERIOLE
sono circondate da
ammassi di
TESSUTO LINFATICO
("POLPA BIANCA") → produce
LINFOCITI → forniti al
sangue nel suo passaggio attraverso la milza.

"POLPA ROSSA" — Impalcatura di Tessuto Reticolare —
— funziona come SERBATOIO di Sangue.
(Muscolatura liscia presente nella Capsula e nelle
Trabecole può contribuire ad espellere sangue da questo
serbatoio nel circolo generale).

CELLULE FAGOCITARIE degli
ELLISSOIDI ed altre cellule
Reticolo - Endoteliali } Distruggono gli Eritrociti
usurati, piastrine ed altre
(estranee) particelle, etc.



Il timo

- È una ghiandola posta in posizione mediana in alto sotto lo sterno.
- Essa è sviluppata nei giovani e regredisce dopo la pubertà.
- Il suo ruolo è quello di secernere un ormone che stimola la produzione di anticorpi.

Le cellule dell'immunità

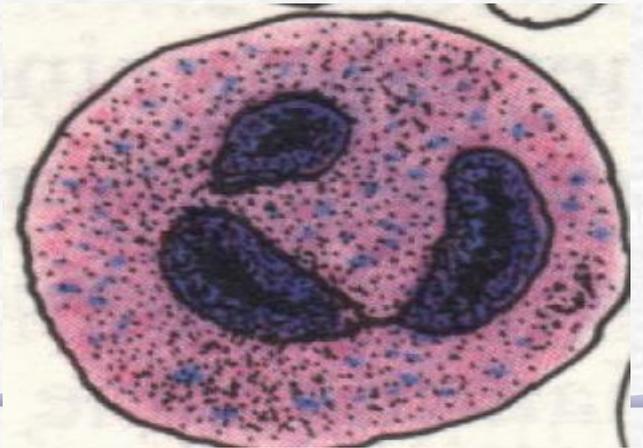
- ❧ **Gli eritrociti hanno il compito di trasportare i gas O_2 e CO_2 ,**
- ❧ **Le piastrine sono responsabili della coagulazione del sangue,**
- ❧ **I leucociti sono le cellule dell'immunità:**

I leucociti

- **I globuli bianchi del sangue si differenziano per la loro forma e per il tipo di risposta immunitaria data.**
- **Essi si distinguono in:**
- **Granulociti,**
- **Monociti ,**
- **Linfociti.**

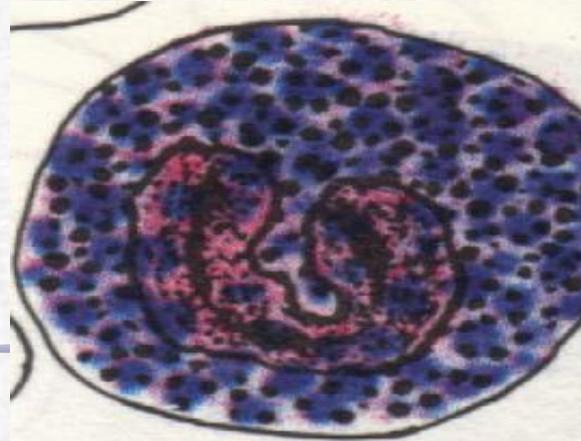
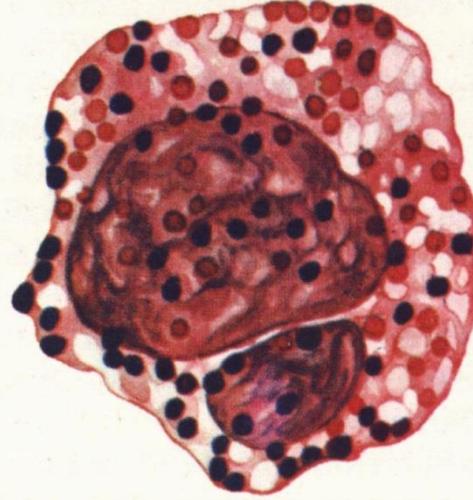
Granulociti neutrofili

- ✓ Hanno il nucleo polilobato (3/5) in base all'età.
- ✓ Il citoplasma presenta 2 tipi di sottili granulazioni (azzurrofile e neutrofile) contenenti enzimi idrolitici, perossidasi e lisozima.
- ✓ Essi percepiscono stimoli chemiotattici, li localizzano nella zona di infiammazione e li fagocitano.



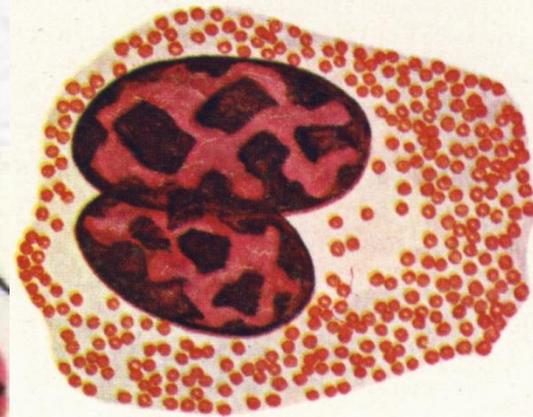
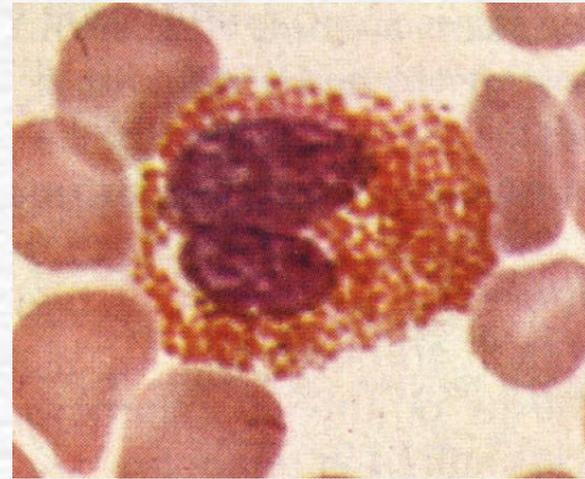
Granulociti basofili

- ✓ Hanno grossi granuli contenenti eparina e istamina.
- ✓ Mobili fagociti hanno capacità microbiche limitate.
- ✓ Liberano nel sangue e nel tessuto connettivo il loro contenuto.
- ✓ Sono le cellule bersaglio delle IgE nei fenomeni allergici e nello shock anafilattico.



Granulociti eosinofili

- Presentano fitte e grossolane granulazioni rosse acidofile che si colorano con l'eosina.
- Hanno un'importante ruolo nei fenomeni allergici ed anafilattici.



Monociti

Sono le più grosse cellule del sangue e sono dotati di movimenti ameboidi.

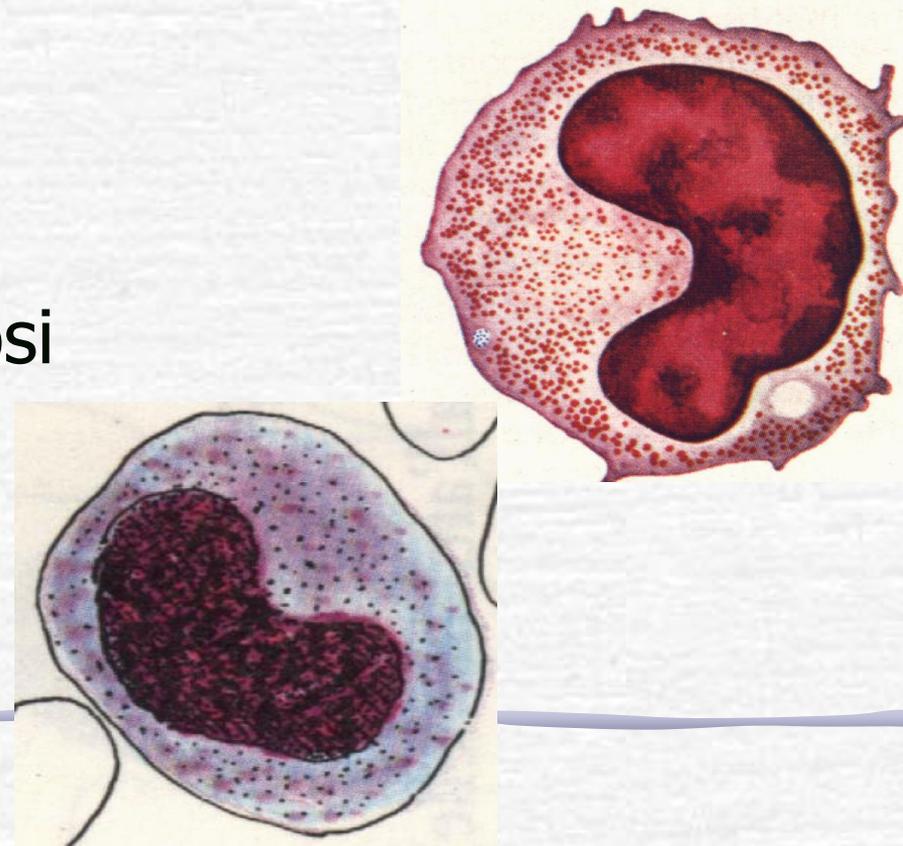
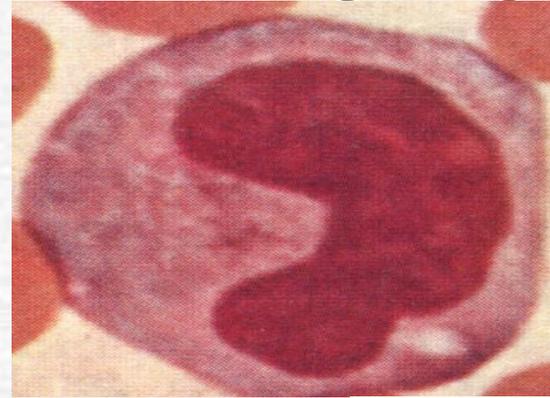
Hanno un grosso nucleo reniforme.

Dopo 1 o 2 giorni dal sangue passano nel connettivo.

Hanno apparato del Golgi ben sviluppato e molti lisosomi.

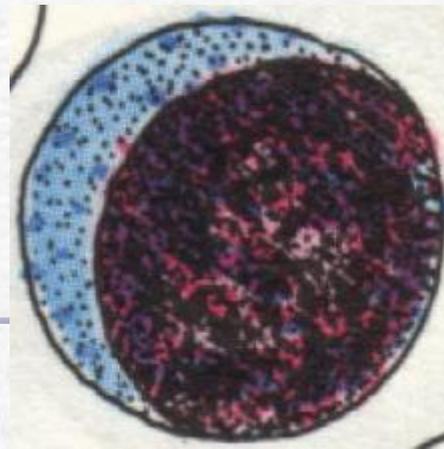
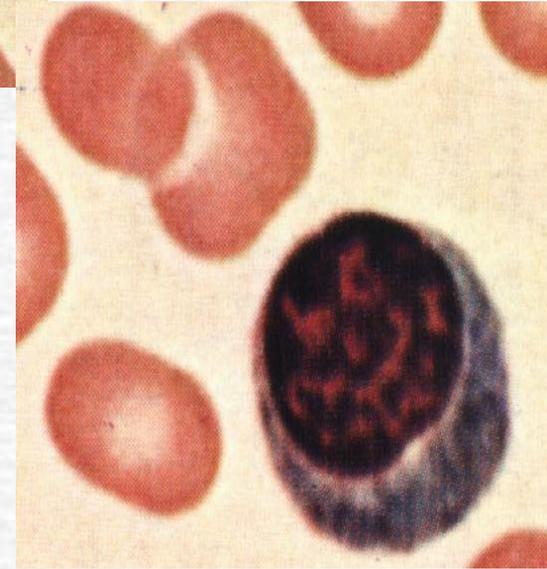
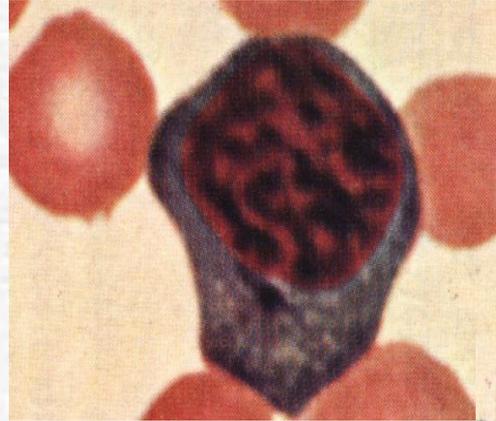
Intervengono nella fagocitosi aspecifica che in quella specifica.

Sono attivi contro batteri, virus, funghi e cellule tumorali.



linfociti

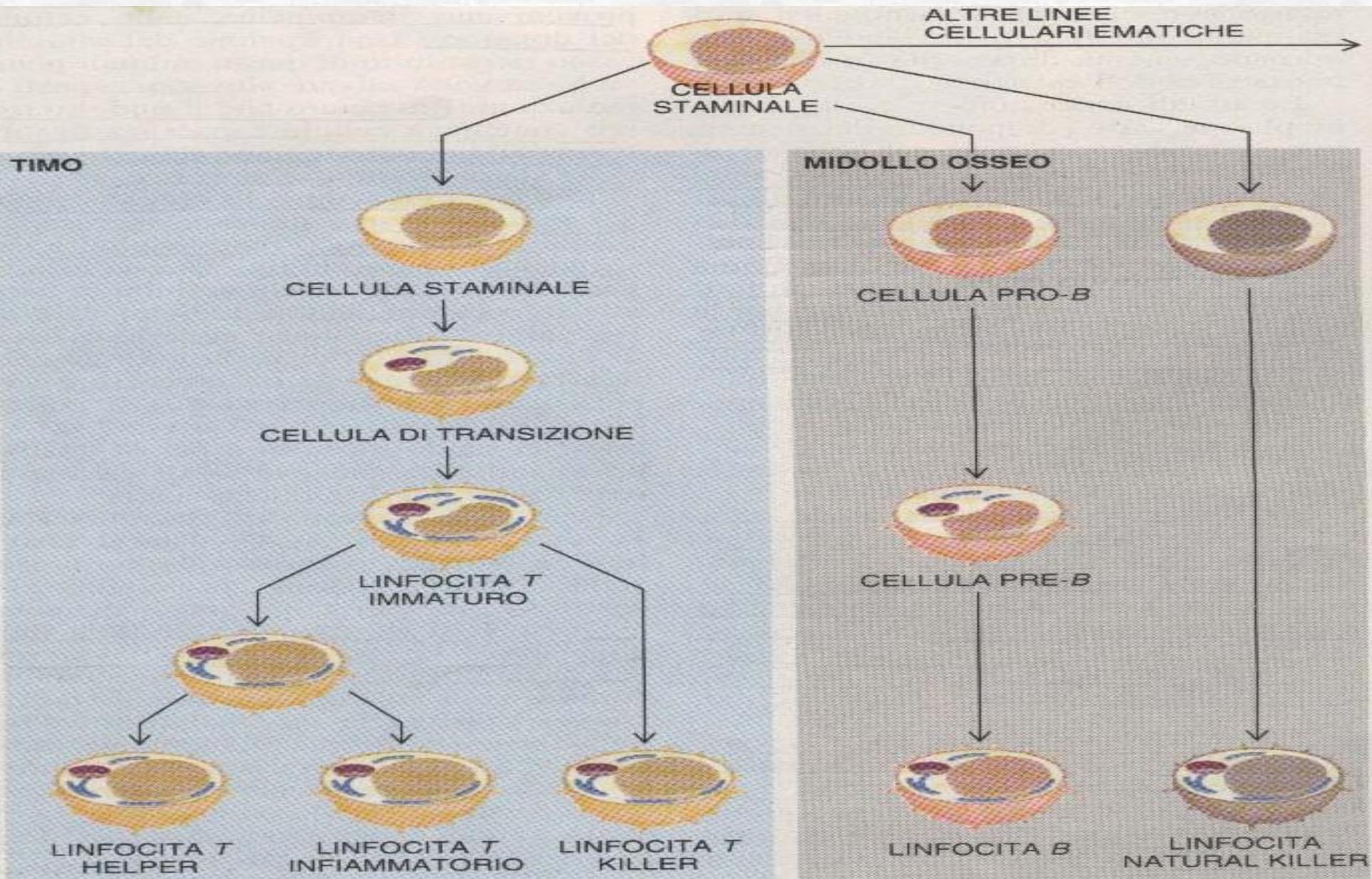
- Sono cellule mononucleate del sangue e della linfa.
- Prodotti dal timo, midollo osseo, linfonodi e milza.
- Piccoli con nuclei tondeggianti, ricchi di cromatina e nucleoli.
- Scarso citoplasma con numerosi ribosomi liberi, centrioli, piccolo apparato del golgi e reticolo endoplasmatico poco sviluppato.
- Non sono fagociti.



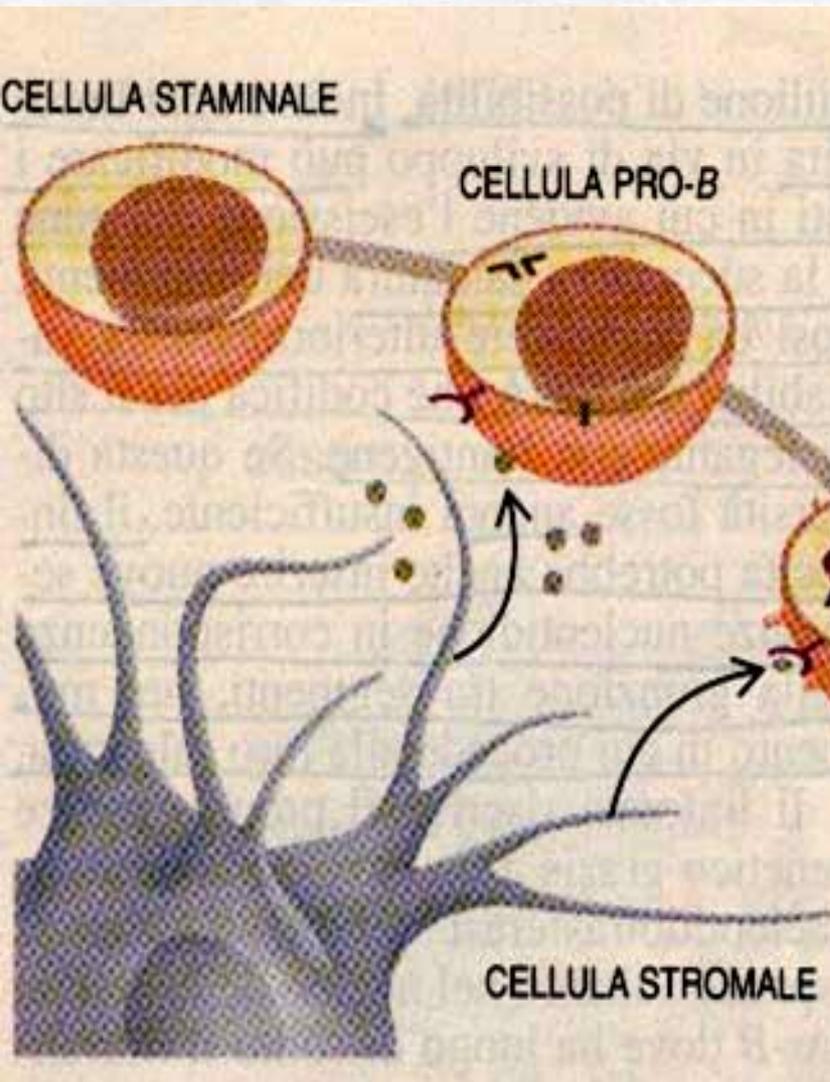
Come si sviluppa

- Il S.I. trae origine da un piccolo numero di precursori, presenti nel midollo osseo e nel timo, che cominciano ad apparire a circa 9 settimane dal concepimento.
- Da questo momento esse procedono lungo un ciclo di sviluppo che procedi senza interruzioni.
- Queste cellule staminali danno origine a due grandi genealogie di cellule: i linfociti **B** e i linfociti **T**.

Origine e differenziamento



I linfociti B



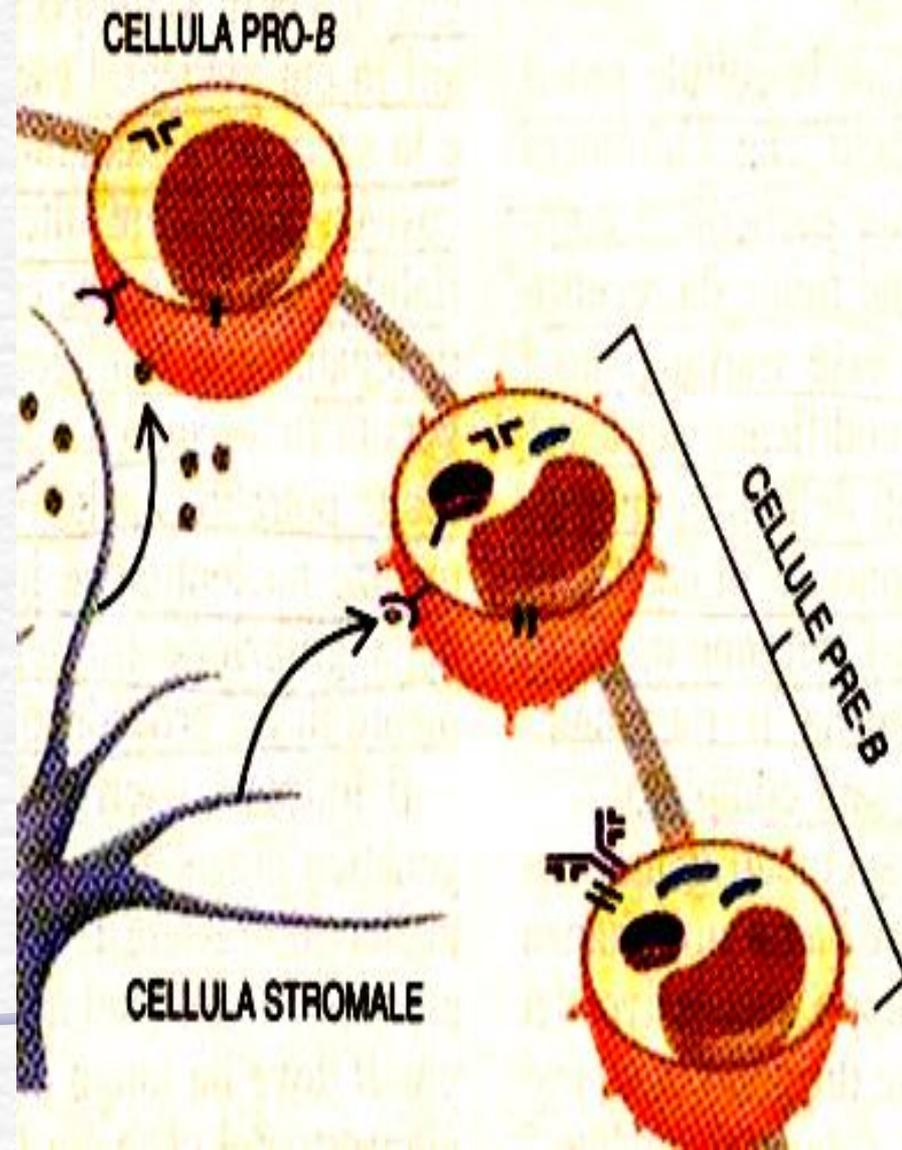
- Hanno origine nel midollo osseo e producono anticorpi che si legano alle proteine estranee, marcandole affinché possano essere attaccate da altri linfociti.
- Sono attivi contro **antigeni extracellulari**: i batteri.

I linfociti B

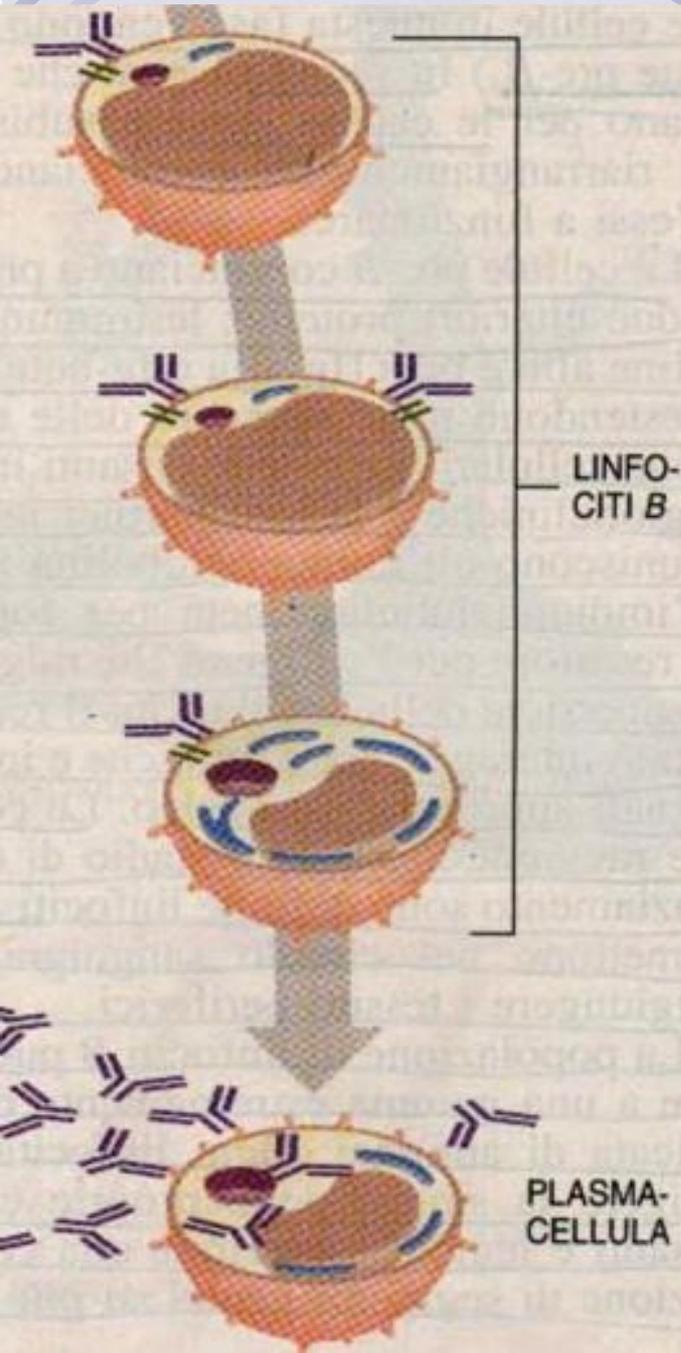
Essi si sviluppano a partire da cellule staminali presenti nel midollo osseo.

Attraverso gli stadi pro-B e pre-B si formeranno i linfociti B maturi.

Le cellule staminali interpretano segnali chimici provenienti dalle cellule stromali (grandi cellule del midollo osseo) vicine.



I linfociti B



- Essi rimescolano i loro geni per la sintesi degli anticorpi e producono le catene proteiche di cui essi sono costituiti.
- Lo sviluppo culmina nella formazione della plasmacellula la quale è in grado di secernere anticorpi per la difesa dell'organismo.

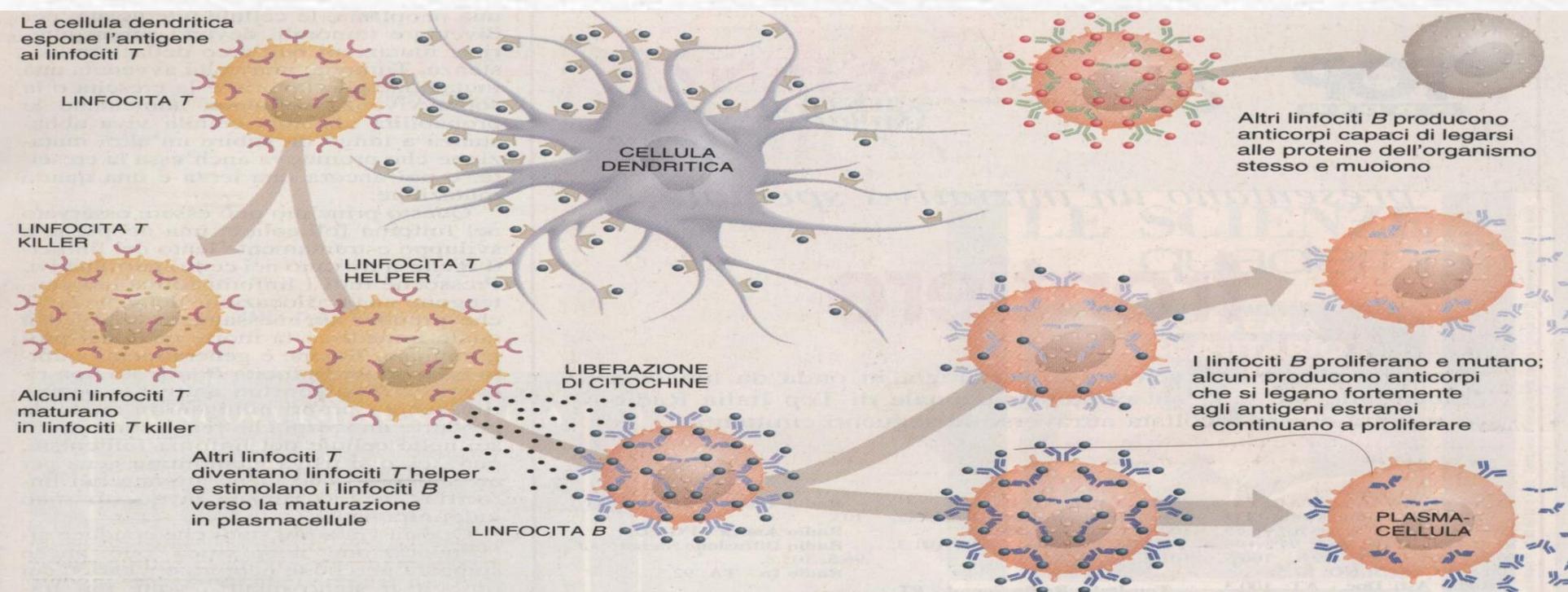
I linfociti T

- Essi hanno origine nel timo a partire da cellule staminali.
- Sono attivi contro i **parassiti endocellulari** come i virus, l'agente della tubercolosi (Bacillus Subtilis o B. di Koch).

I linfociti T

Secernono molecole dette "**linfocine**", che dirigono l'attività dei linfociti B, T e di altre componenti del S.I.

Durante la maturazione attraversano vari stadi.

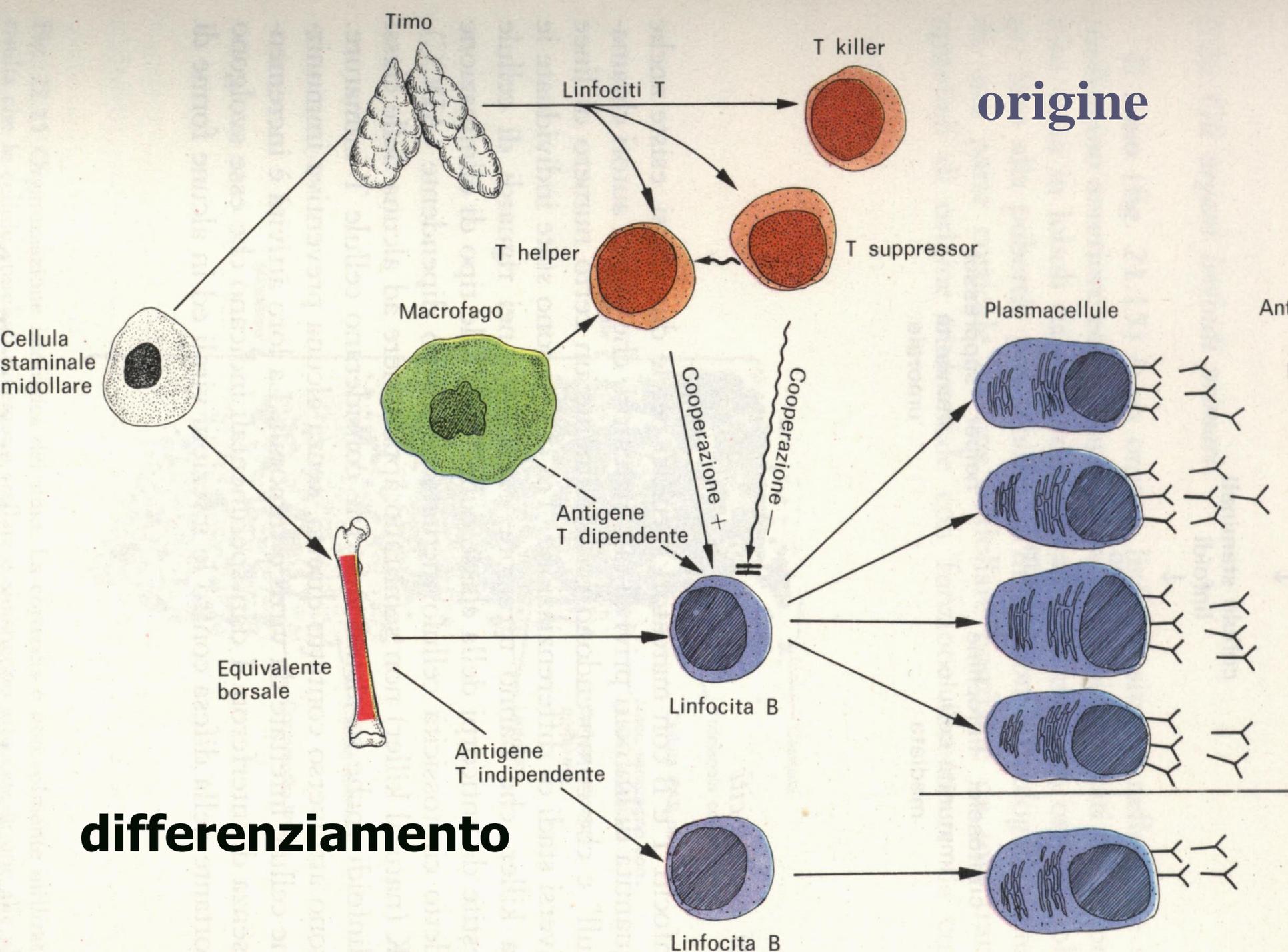


I linfociti T

- Sono distinguibili, in base a proteine di superficie espresse, in:
- **T killer**, sono quelli i cui recettori si legano a molecole MCH (maggiore fattore di istocompatibilità) di classe I,

I linfociti T

- **T helper**, sono quelli i cui recettori si legano a molecole MHC di classe II.
- **T suppressor**, sono quelli che esercitano un controllo sulle risposte immunitarie umorali e cellulari.
- **Le molecole MHC** hanno il compito di presentare l'antigene ai linfociti T.



Timo

T killer

origine

Linfociti T

T helper

T suppressor

Cellula staminale midollare

Macrofago

Plasmacellule

Equivalente borsale

Antigene T dipendente

Linfocita B

Antigene T indipendente

Linfocita B

differenziamento

Cooperazione +

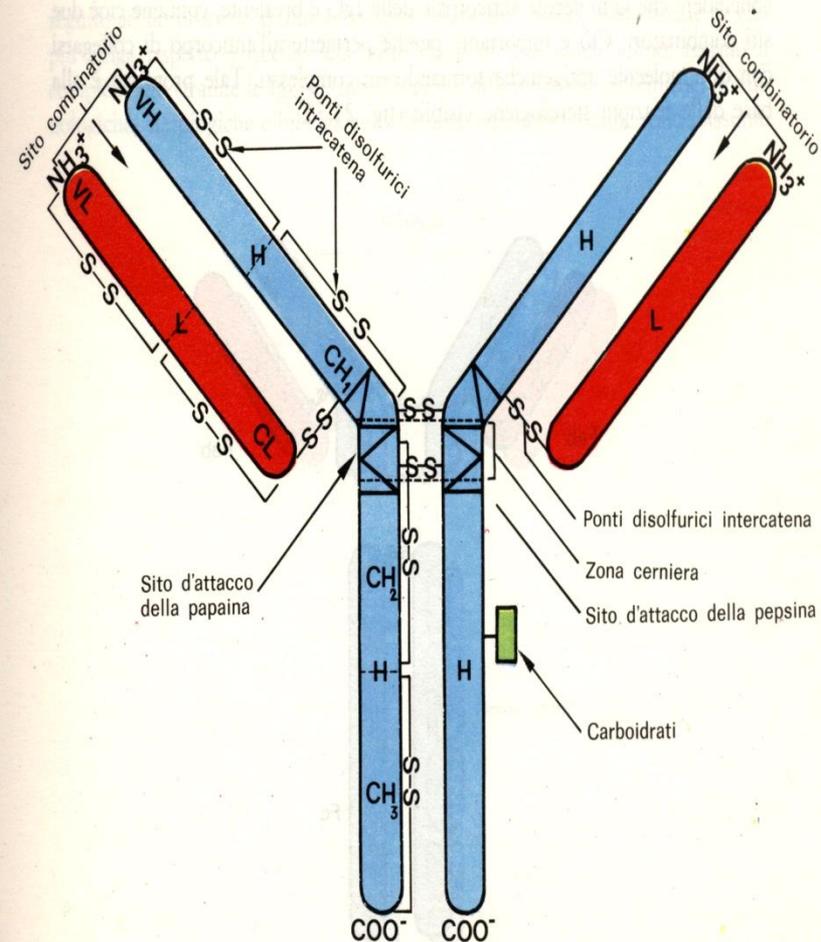
Cooperazione -

Ant

Gli anticorpi

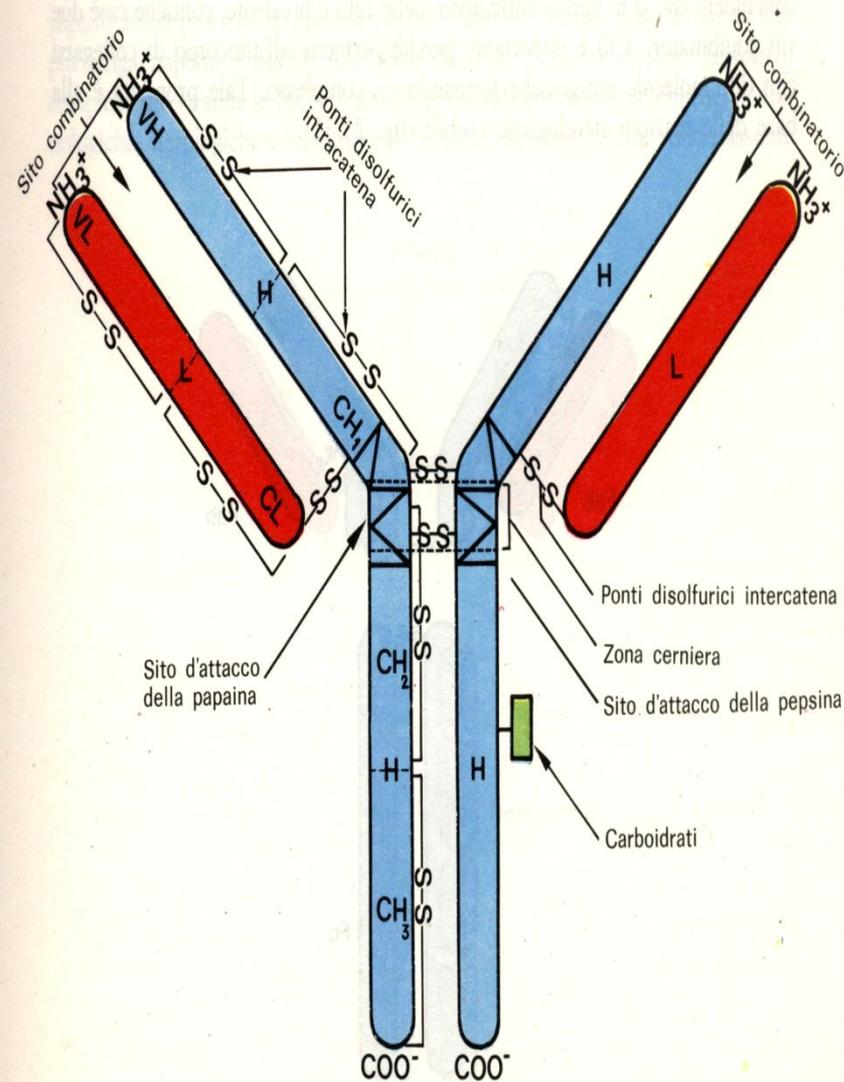
- ✓ Sono proteine presenti nel siero, nella linfa ed in alcune secrezioni corporee .**
- ✓ Essi sono costituiti da 4 catene polipeptidiche.**

Gli anticorpi



- Una coppia presenta un minor numero di amminoacidi, è detta leggera e si trova all'esterno.
- Una coppia presenta un maggior numero di amminoacidi, è detta pesante e si trova all'interno.
- La disposizione delle catene ricorda una **Y**.

Gli anticorpi

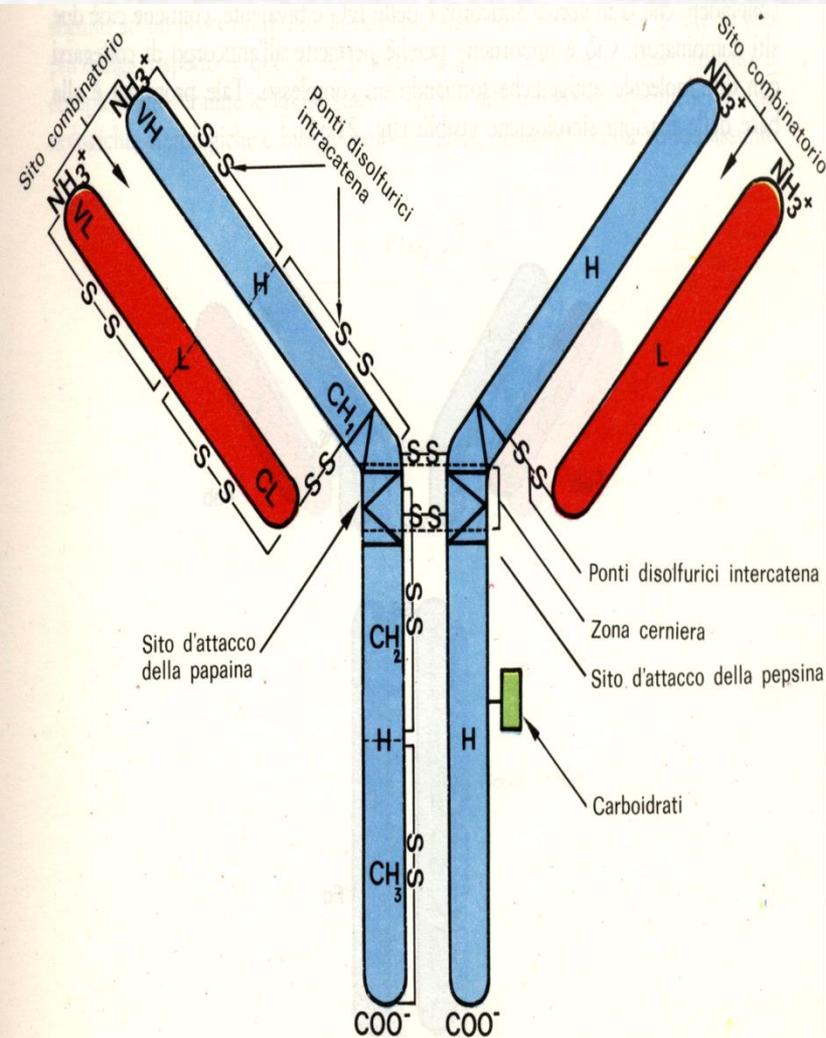


Le due catene sono legate da numerosi ponti disolfuro **S-S**.

Ad una estremità si trovano i gruppi **NH₃** che costituiscono il **sito combinatorio**, questa è una regione variabile.

Le catene sono codificate da geni situati in segmenti diversi di DNA.

Gli anticorpi



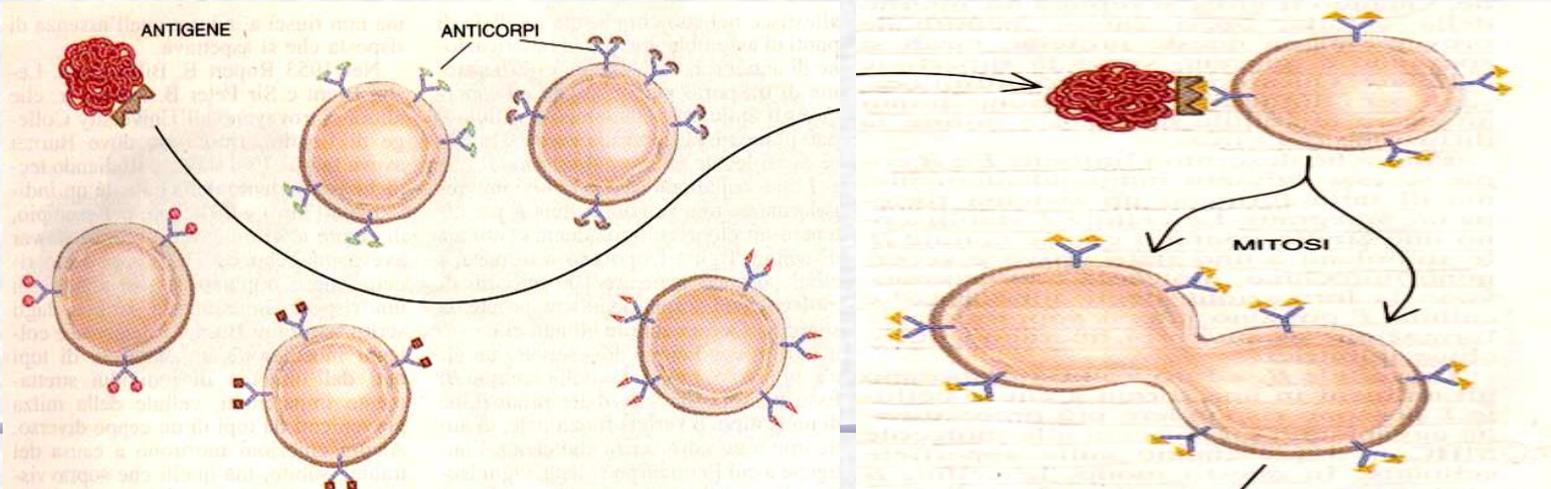
- Il riarrangiamento di questi segmenti produce geni che esprimono differenti catene e quindi differenti linfociti B.
- La giunzione dei differenti pezzi è variabile, così pochi geni possono produrre 100 milioni di anticorpi distinti.

La selezione clonale

- La sintesi degli anticorpi avviene per selezione non per istruzione.**
- La selezione clonale consente al sistema immunitario di reagire alla miriade di possibili antigeni.**

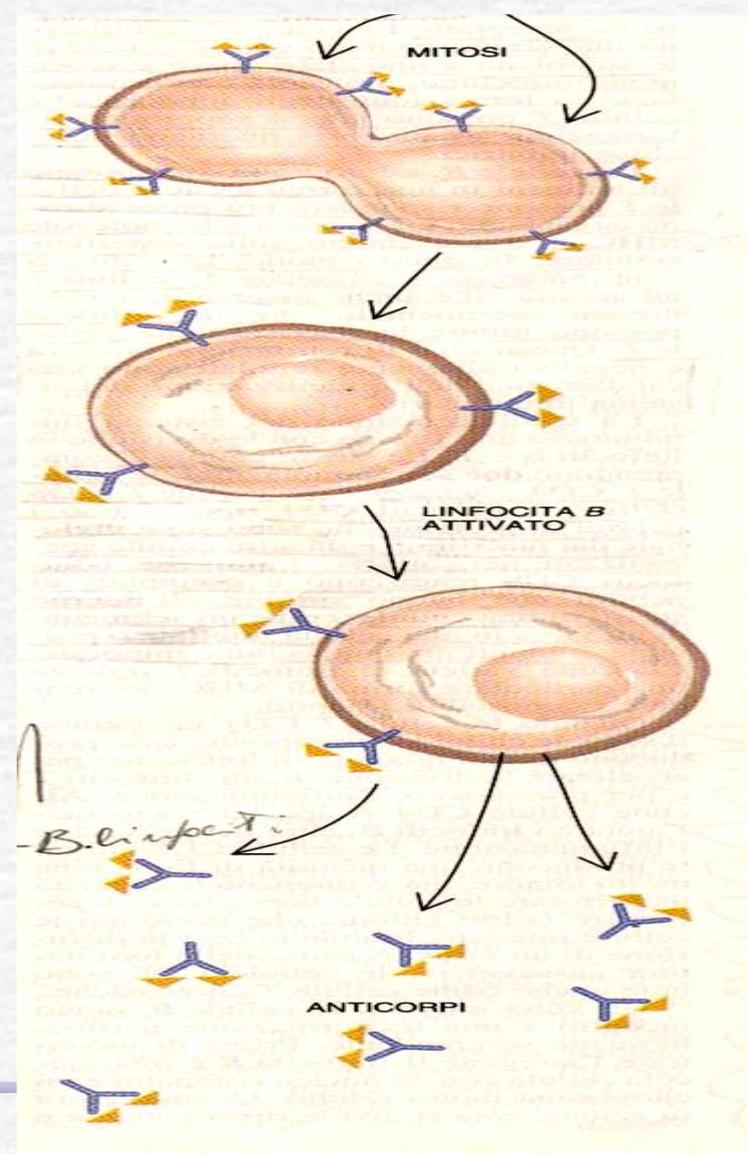
La selezione clonale

- ❖ I linfociti che portano sulla loro superficie uno dei milioni di anticorpi vagano continuamente dentro l'organismo.
- ❖ Quando l'antigene presente sulla superficie di un'entità estranea incontra un linfocita che trasporta l'anticorpo corrispondente, il linfocita si ingrossa e comincia a dividersi.



La selezione clonale

- Una volta raggiunta la maturità :
- le cellule B secernano anticorpi che attaccano l'invasore.
- Le cellule T secernano **linfocine**, fattori chimici che fanno aumentare l'attività di altre cellule del sistema immunitario.



Le classi di anticorpi

Vi sono 5 classi di anticorpi o immunoglobuline:

IgG, IgA, IgD, IgM, IgE,

anticorpi **IgG**

- Le **IgG** (dette γ -globuline)sono quelle che hanno il compito di attivare la fissazione del "**complemento**".
- Si trovano nel sangue linfa e interstizi extravascolari.
- Compaiono tardivamente in seguito ad un processo di immunizzazione attiva.
- Passano attraverso la placenta e sono presenti nel neonato (immunità naturale passiva).
- Hanno vita lunga.

Anticorpi **IgA** e **IgD**

Le **IgA** sono presenti nella saliva, lacrime, colostro e muco bronchiale ed intestinale.

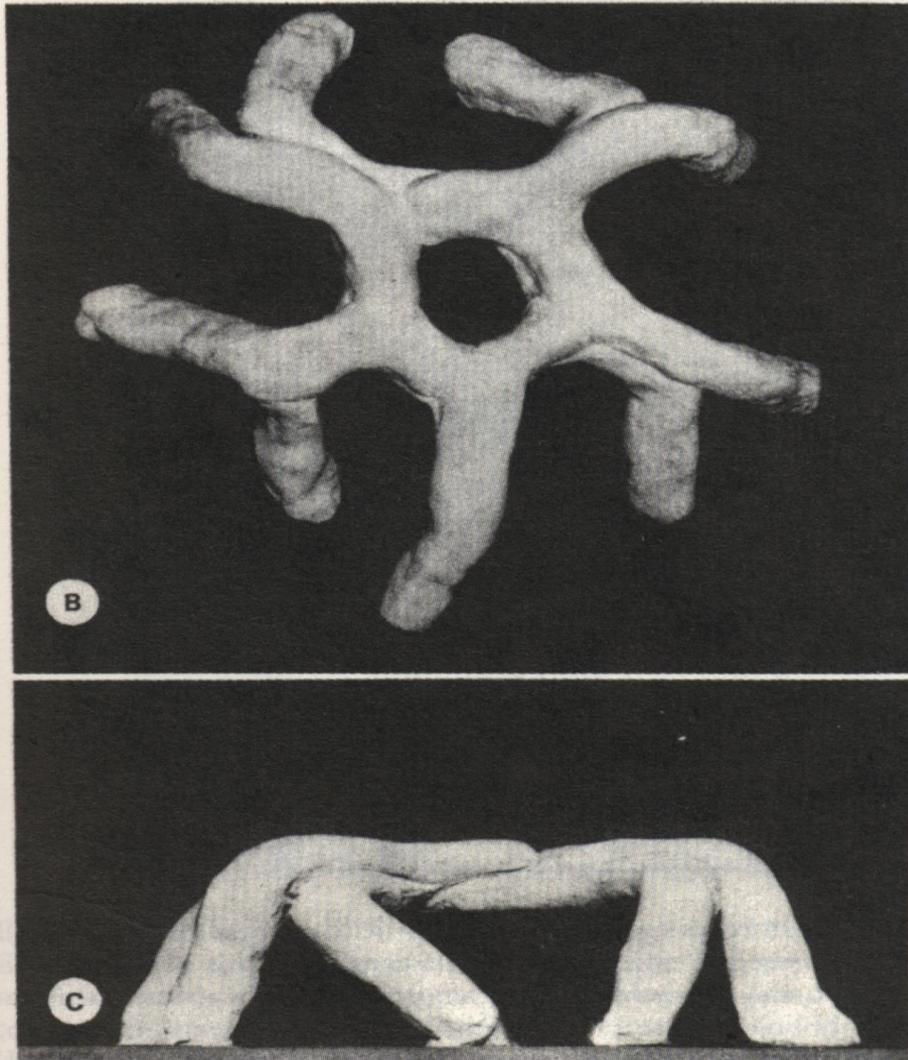
Sono la prima linea di difesa contro gli antigeni batterici e virali.

Le **IgD** -non sono ancora noti i benefici di questi anticorpi.

Anticorpi **IgM**

- Le **IgM** sono le prime a comparire dopo il contagio.
- Presentano molti siti (10) di legame e ciò significa che sono poco specifici (hanno molta avidità ma poca affinità).
- Esclusivamente intravascolari.

Anticorpi IgM



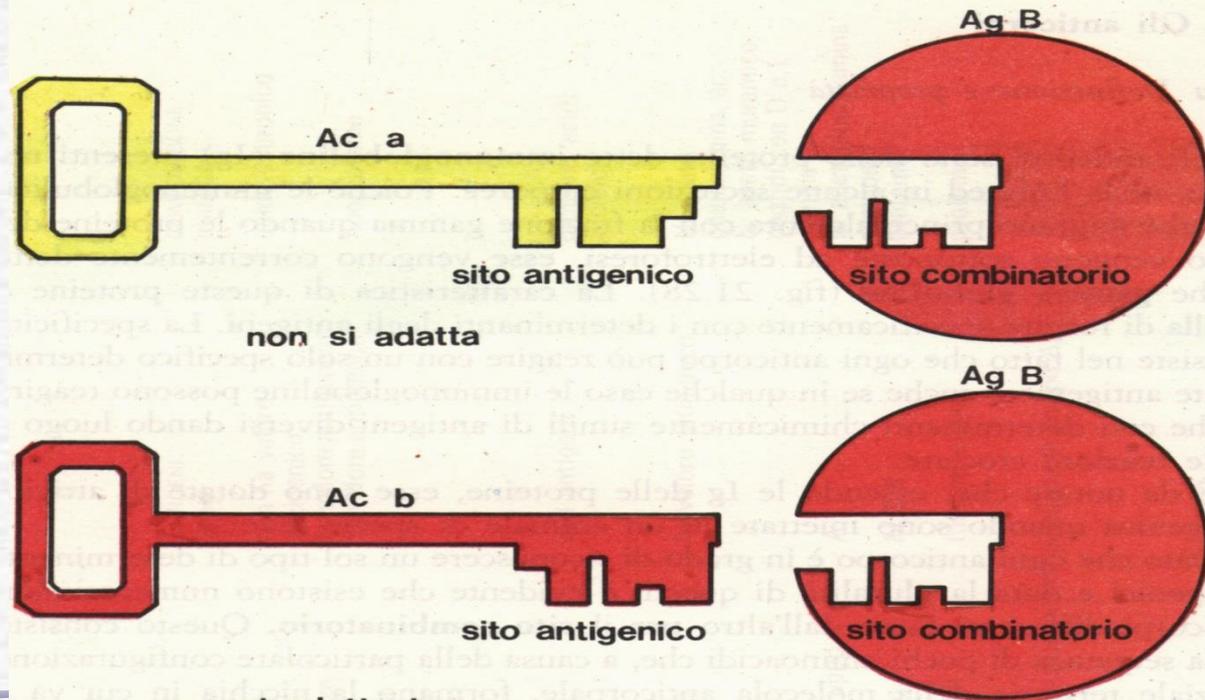
- Non si trasmettono per via placentare.
- Sono attivi contro i batteri e virus.
- Sono anche i recettori di membrana dei linfociti **B**.

Anticorpi IgE

- Le **IgE** proteggono dai parassiti.
- causano reazioni allergiche a contatto con particolari antigeni detti allergeni, poiché stimolano la produzione di istamina.
- Questa induce la contrazione della muscolatura liscia e stimola la produzione del muco.

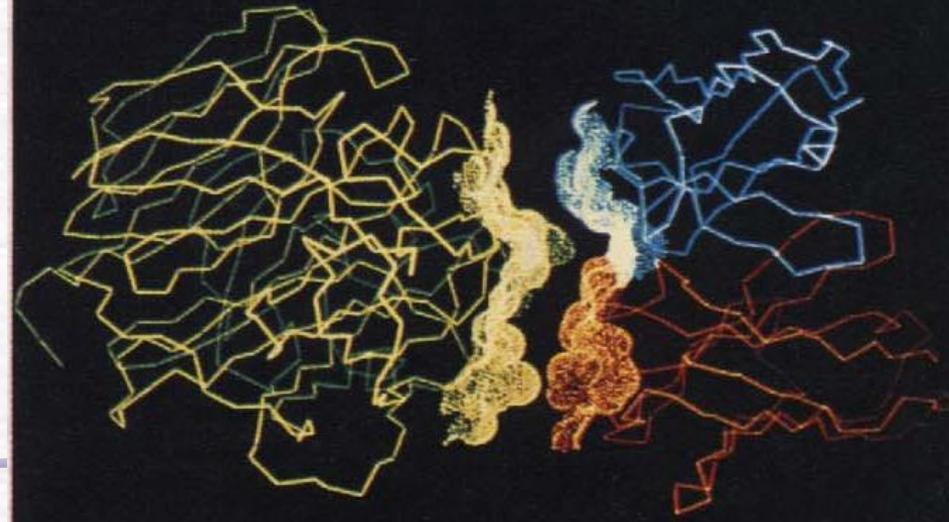
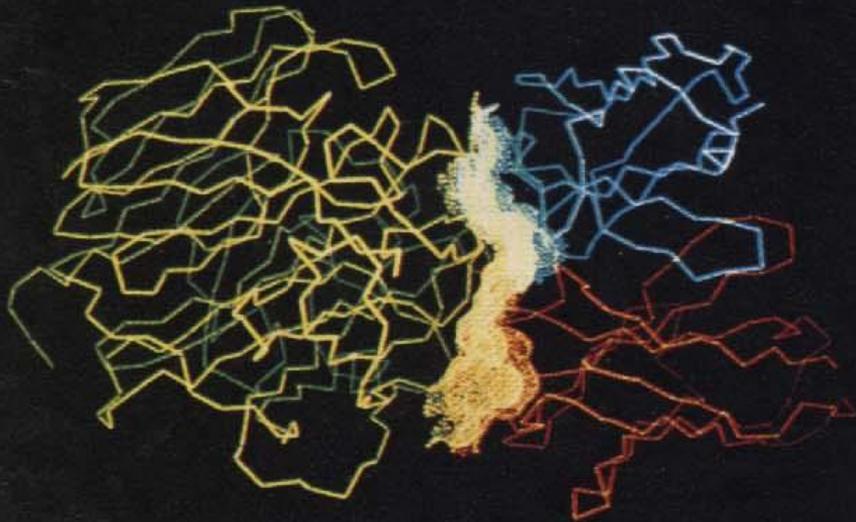
L'antigene e l'anticorpo

L'antigene e l'anticorpo si adattano perfettamente l'uno all'altro, come la chiave con la sua serratura.



L'antigene e l'anticorpo

Separando le due molecole si vede chiaramente la complementarità delle due superfici



L'immunità

- **Immunità è la capacità che l'organismo ha di contrastare gli antigeni.**
- **Esistono due meccanismi con cui gli organismi si immunizzano:**
 - **L'immunità attiva;**
 - **L'immunità passiva.**

L'immunità Attiva

- La risposta immunitaria attiva si ha quando:
- l'organismo incontra l'antigene, attiva la risposta immunitaria e sconfigge gli antigeni (**attiva naturale**),
- l'organismo viene sottoposto a trattamento con i **Vaccini** (**attiva artificiale**).
- Entrambe danno **immunità permanente**.

I vaccini

- ☛ **Sono batteri o virus o loro derivati (proteine, tossine) resi inattivi attraverso trattamento termico o chimico.**
- ☛ **Sono capaci di stimolare un'adeguata risposta immunitaria.**
- ☛ **Non sono virulenti.**

L'immunità passiva

Si dice passiva quella immunità conferita da anticorpi non prodotti dall'organismo stesso . Essa può essere:

"Passiva naturale", cioè quella fornita dalla madre per via transplacentare durante la gestazione o con il colostro durante l'allattamento.

"Passiva artificiale" che si ottiene introducendo per via parenterale anticorpi preformati per mezzo di sieri iperimmuni.

I sieri

- **Sono derivati ematici contenenti anticorpi.**
- **Essi sono prodotti:**
 - **sensibilizzando animali recettivi verso un determinato antigene;**
 - **Utilizzando la frazione gamma globulinica di un pool di sieri umani.**
- **Danno una risposta immediata ma temporanea.**
- **Sono usati quando si sospetta un'infezione già in atto e non c'è tempo per la vaccinazione.**

Come il sistema immunitario riconosce gli invasori

- ☛ L'organismo ha due efficienti sistemi con cui riconosce, attacca e distrugge gli invasori:**
- ☛ Il sistema immunitario innato (immunità innata o aspecifica);**
- ☛ Il sistema immunitario adattativo (immunità acquisita o specifica).**

Immunità innata

☛ L'immunità aspecifica o innata negli animali superiori (anche l'uomo) può avere differenti gradi di intensità che si manifestano a diversi livelli:

specie, razza, famiglia, individuo;

☛ viene detta "immunità umorale",

☛ Si espleta attraverso:

Il Lisozima (saliva, lacrima), il Ph (pelle, mucose), il complemento.

A livello di specie

- ✎ È definita **refrattarietà**. Esempi:
- ✎ **Poliomielite, rosolia, morbillo colpiscono solo l'uomo;**
- ✎ **Il plasmodio della malaria infetta uomo e zanzara anofele;**
- ✎ **Peronospera della vite, mosaico del tabacco le rispettive piante ma sono assolutamente inattivi sugli animali.**

A livello di razza

➤ **Differenti razze animali hanno verso lo stesso antigene differente resistenza.**

Esempio:

➤ **La *leishmaniosi* è una malattia molto grave per i cani, mentre per l'uomo è assai lieve.**

A livello di famiglia/individuo

Alcuni fattori genetici concorrono a creare una maggiore resistenza a carattere eredo-familiare verso determinate forme morbose. Esempi:

La malaria non attacca i soggetti microcitemici;

L'alimentazione, l'età, la gravidanza influiscono sul potere immunitari aspecifico;

In una stesso soggetto le condizioni fisiologiche (i vaccini si somministrano solo se il soggetto è sano) possono influire sull'efficacia della risposta

La risposta immunitaria aspecifica

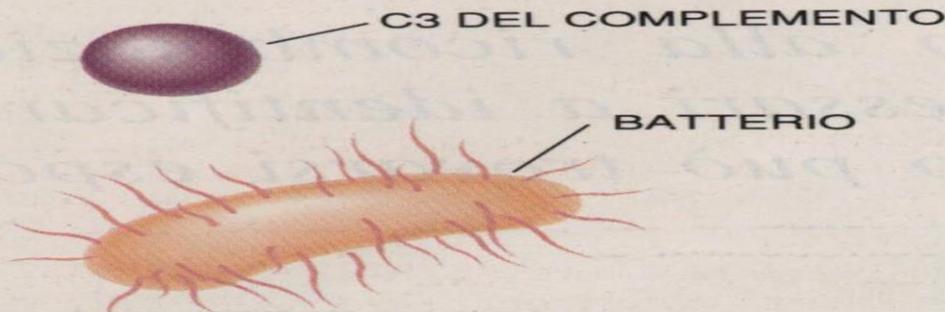
Oltre al Ph e al lisozima uno dei principali attori dell'immunità aspecifica è il **COMPLEMENTO**.

Esso è un insieme di almeno 17 proteine che si attivano a cascata (una attiva la successiva) ed ha diverse funzioni biologiche.

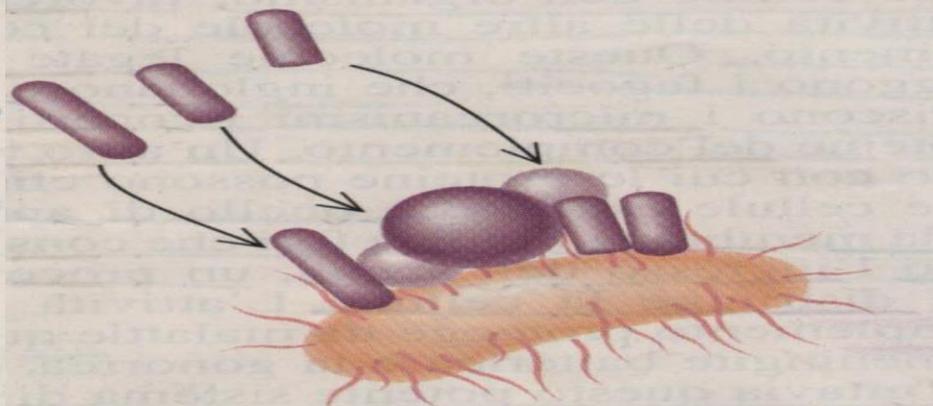
Adesione, richiamo e fagocitosi

- Una molecola di **complemento (C3)** lega il batterio;
- Altre molecole si attivano a cascata, accorrono e legano il batterio;
- Il batterio legato viene riconosciuto come antigene ed ucciso dai **Macrofagi**.

Un tipo di molecola del complemento, detta C3, può legarsi a una qualsiasi proteina, per esempio a quelle presenti sui batteri. Le cellule del sé sono protette da proteine che inattivano questa molecola



Una volta legata al microrganismo, la molecola C3 fa sì che altre molecole del complemento aderiscano al batterio



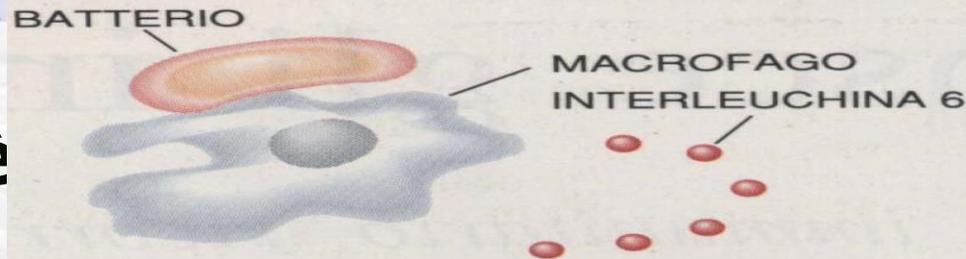
Fagocitosi indiretta

Nel caso di batteri capsulati il macrofago è incapace di agire direttamente,

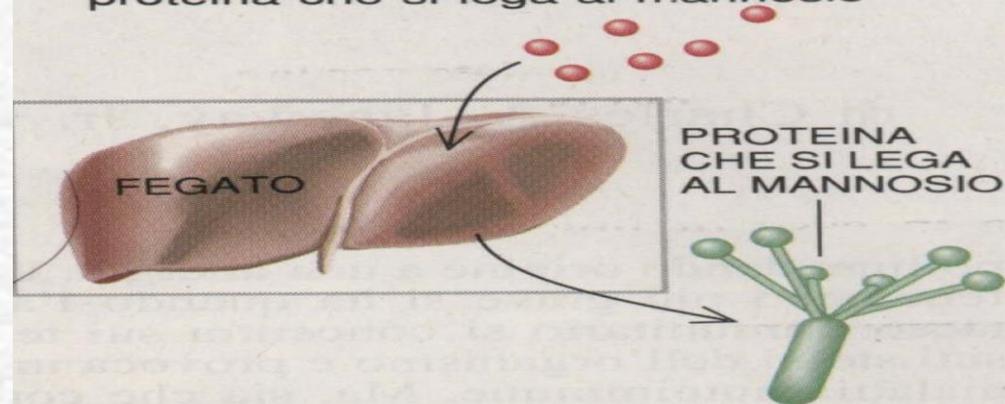
Esso allora secreta l'interleuchina 6 proteina che stimola il fegato a produrre le proteine leganti che legano il batterio.

Queste attivano il complemento che lega il batterio, che così è riconosciuto dai macrofagi.

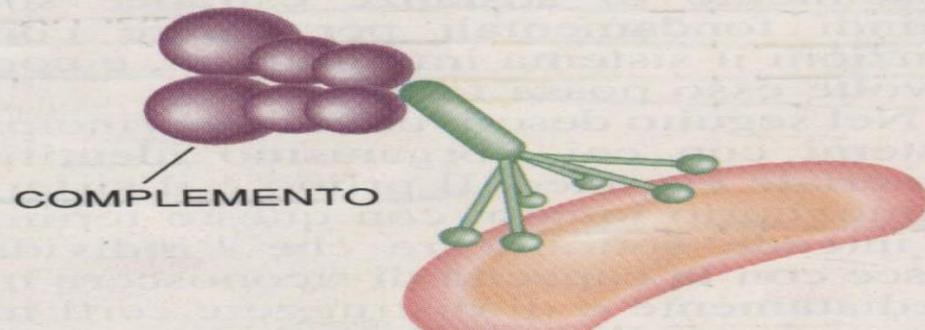
1 Dopo aver individuato un'infezione, un macrofago secreta interleuchina 6



2 Trasportata nel circolo sanguigno, l'interleuchina 6 raggiunge il fegato, inducendo la secrezione della proteina che si lega al mannosio



3 La proteina che si lega al mannosio forma un legame con la capsula del batterio e poi attiva la cascata del complemento



Immunità specifica o adattativa

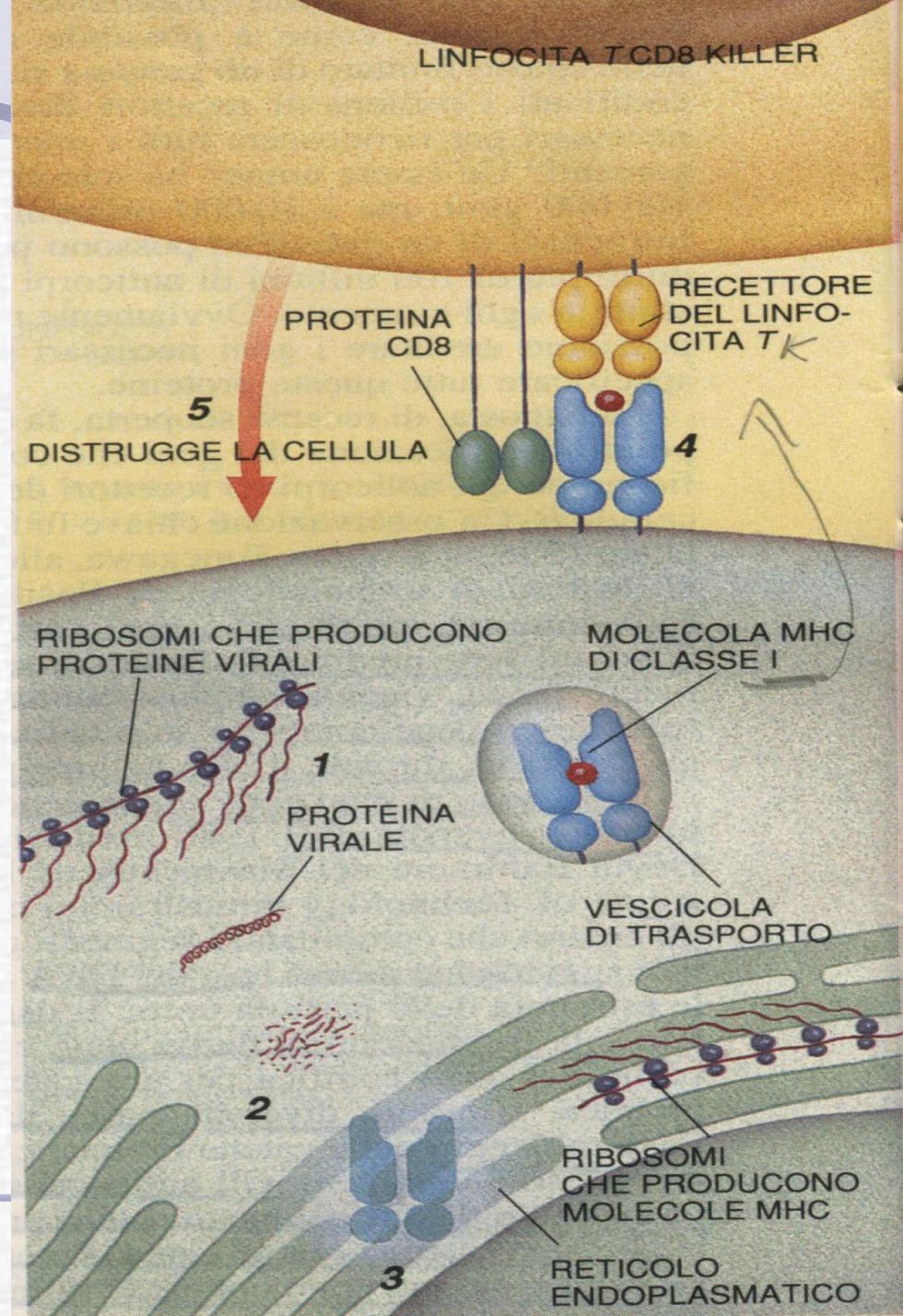
- ☞ L'immunità specifica è di 2 tipi: umorale e cellulare.**
- ☞ Quella umorale si deve ai linfociti B;**
- ☞ Quella cellulare si deve ai linfociti T e alle cellule K.**

Le cellule K

- ✓ **Si distinguono in:**
- ✓ **Cellule K- sono cellule non T e non B con attività citotossica mediata da anticorpi;**
- ✓ **Cellule NK-di origine non linfoide, sono direttamente citotossiche, specie nei riguardi di cellule infettate da virus o cellule tumorali.**

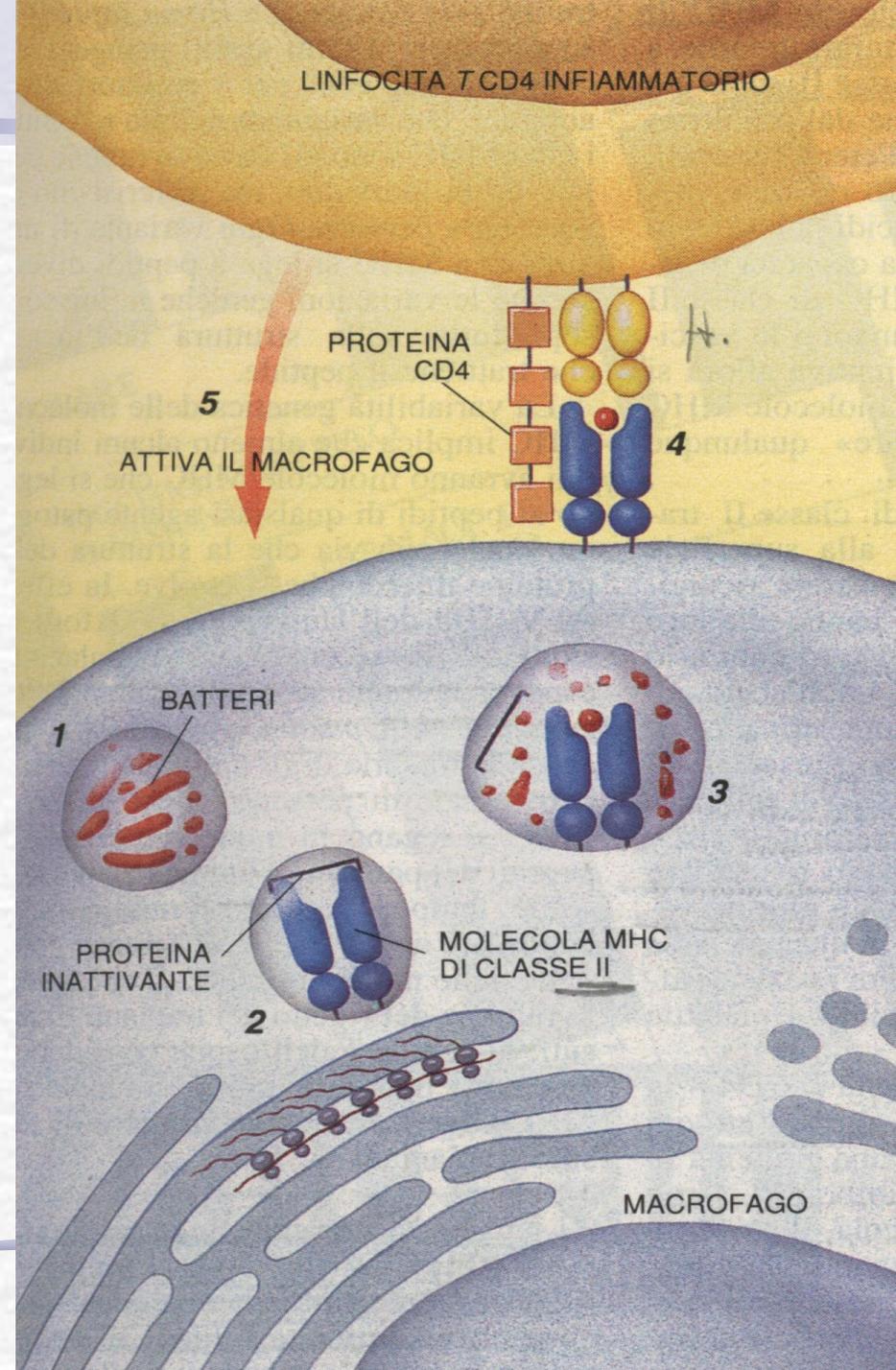
Risposta ai virus

Frammenti proteici virali sono degradati e liberati nel citoplasma (1,2). della cellula infettata, qui molecole speciali le MHC di I classe (maggiore complesso di istocompatibilità) le trasportano in superficie (3,4). dove può essere riconosciuto da una classe di linfociti, i T Killer che, secernono la proteina CD8 (il nome è riferito ai segmenti nucleotidici tradotti) che distrugge la cellula infetta (5)..



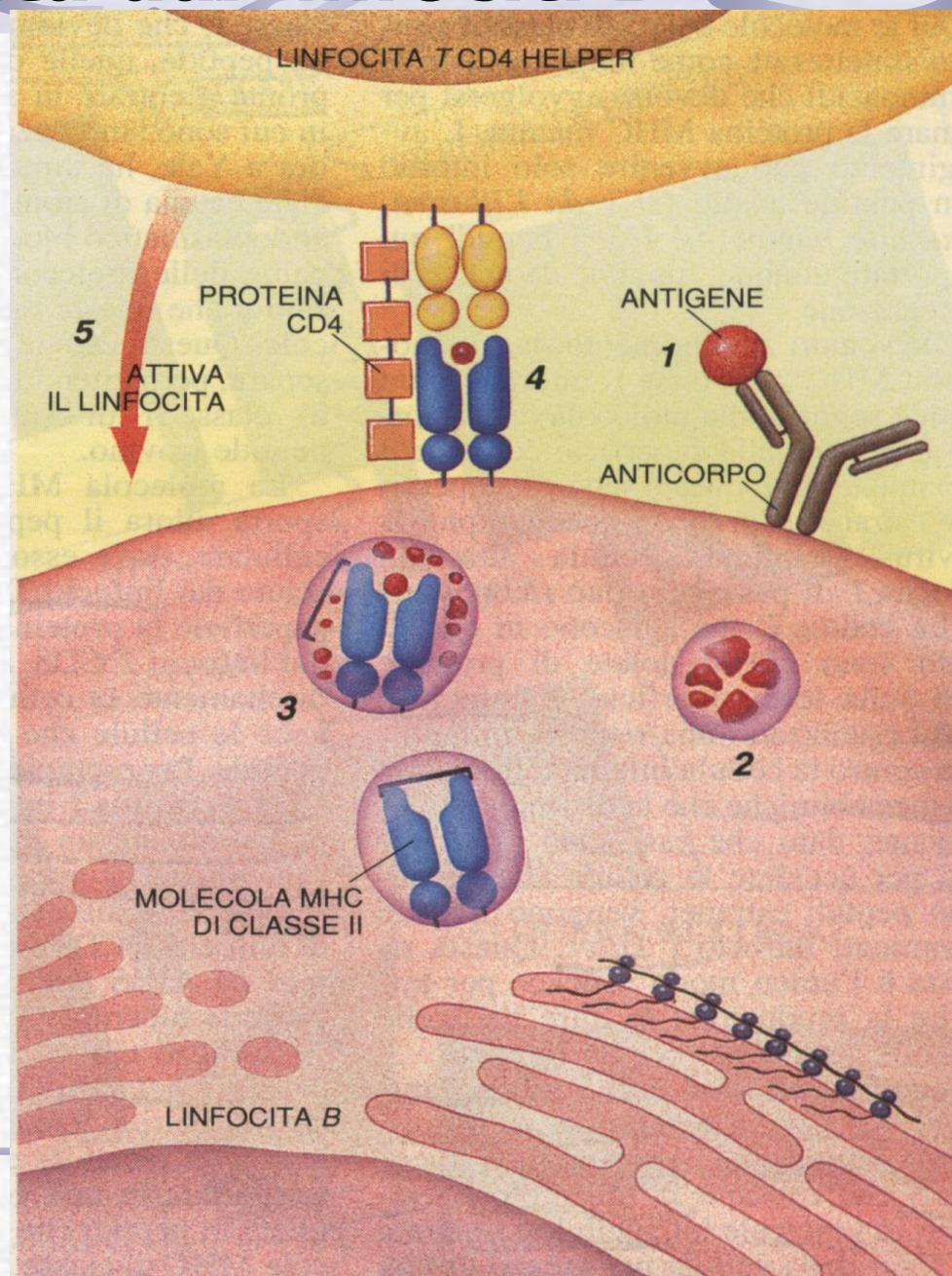
Risposta ai batteri

I batteri fagocitati dal macrofago si trovano dentro vescicole(1) intracellulari. Molecole di MHC di II classe, momentaneamente inattive, che vengono prodotte da RE e trasportate dentro le vescicole contenenti i batteri (2). Dentro le vescicole gli MHC si attivano legandosi a qualunque proteina batterica (3) e trasferendo l'intero complesso sulla superficie cellulare (4). dove i linfociti CD4 infiammatorio si lega al macrofago, segnalandogli di distruggere il materiale contenuto nella vescicola (5).



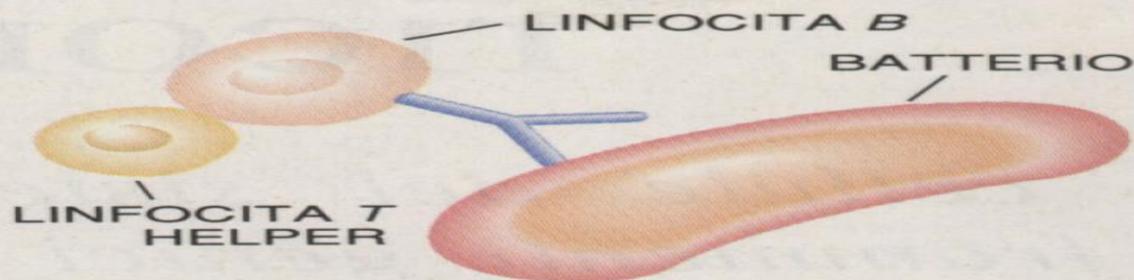
L'immunità mediata dai linfociti B

Se un anticorpo (1) esposto da un linfocita B scopre un antigene circolante, si lega ad esso e lo trasporta (2) dentro la cellula in una vescicola. L'antigene viene spezzato in peptidi e legato da molecole di MHC di II classe secrete dal R.E. (3). Trasportato il complesso in superficie viene riconosciuto e legato da un linfocita T CD4 helper (4). Questo stimola i linfociti B a proliferare e a sintetizzare anticorpi specifici (5).



Interazione tra immunità adattativa ed azione del complemento

1 I linfociti *B* sono attivati se si legano al batterio e vengono stimolati da un linfocita *T* helper



2 Il legame induce il linfocita *B* a proliferare e a secernere anticorpi



3 Gli anticorpi si legano al batterio e attivano una proteina del complemento chiamata C1q che chiama in causa altre molecole del complemento



i vantaggi

- L'immunità adattativa è fonte di memoria immunologica, ossia quel fenomeno per cui un individuo resiste a infezioni che ha già subito in maniera molto più efficiente ed energia che non a infezioni fronteggiate per la prima volta.
- L'organismo conserva, infatti, alcuni linfociti che hanno reagito all'infezione iniziale.
- Queste cellule possono essere riattivate rapidamente in caso di invasione degli stessi tipi di antigeni.

Gli svantaggi

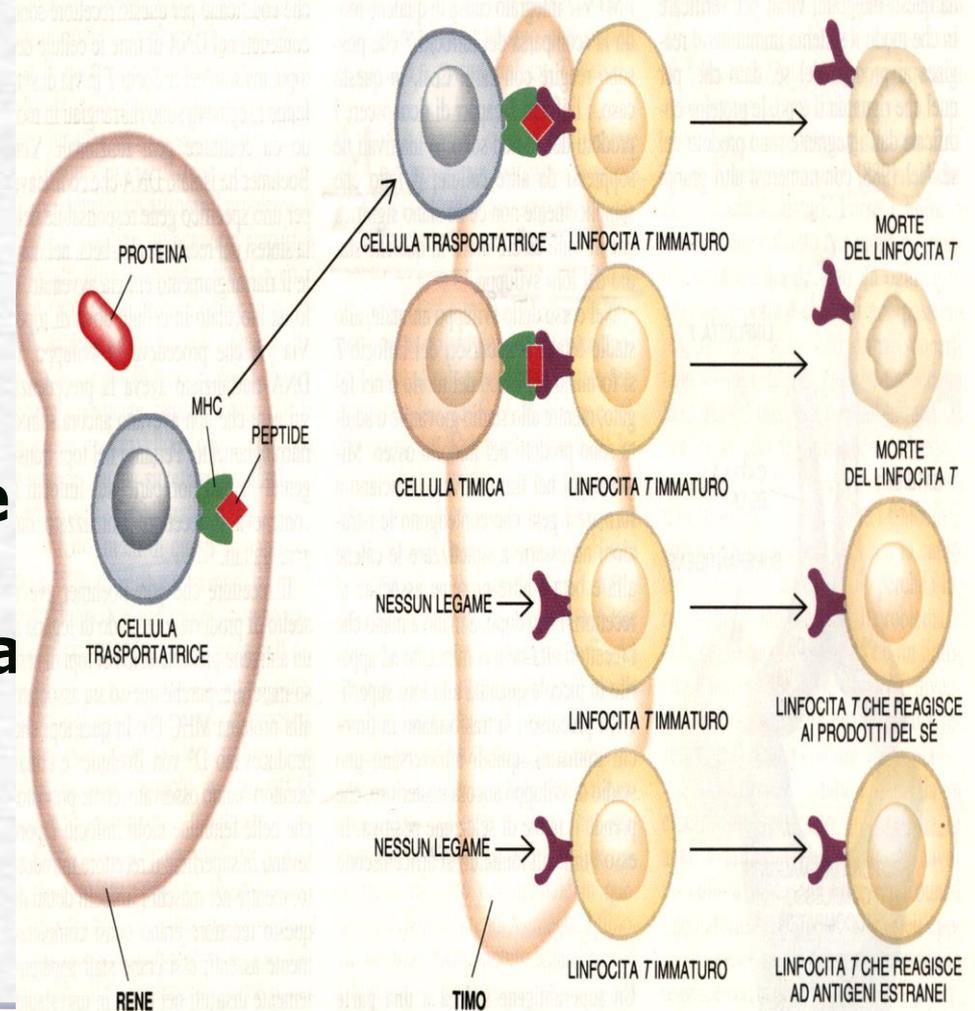
- Occorrono più di 5 giorni per organizzare una risposta anticorpale durante il quale l'organismo si deve affidare al sistema immunitario innato per tenere a bada l'antigene.
- Poiché qualsiasi proteina può essere riconosciuta da un anticorpo, la risposta immunitaria adattativa talora produce anticorpi contro le cellule stesse dell'organismo (malattie autoimmuni).

Come il sistema immunitario riconosce il sé

A mano a mano che si sviluppano nel timo, i linfociti T sono esposti alla maggior parte dei prodotti del sé.

Alcune proteine vengono sintetizzate direttamente nel timo, mentre altre sono trasportate in quella sede a partire dai reni.

I giovani linfociti T i cui recettori si legano ai prodotti del sé muoiono.



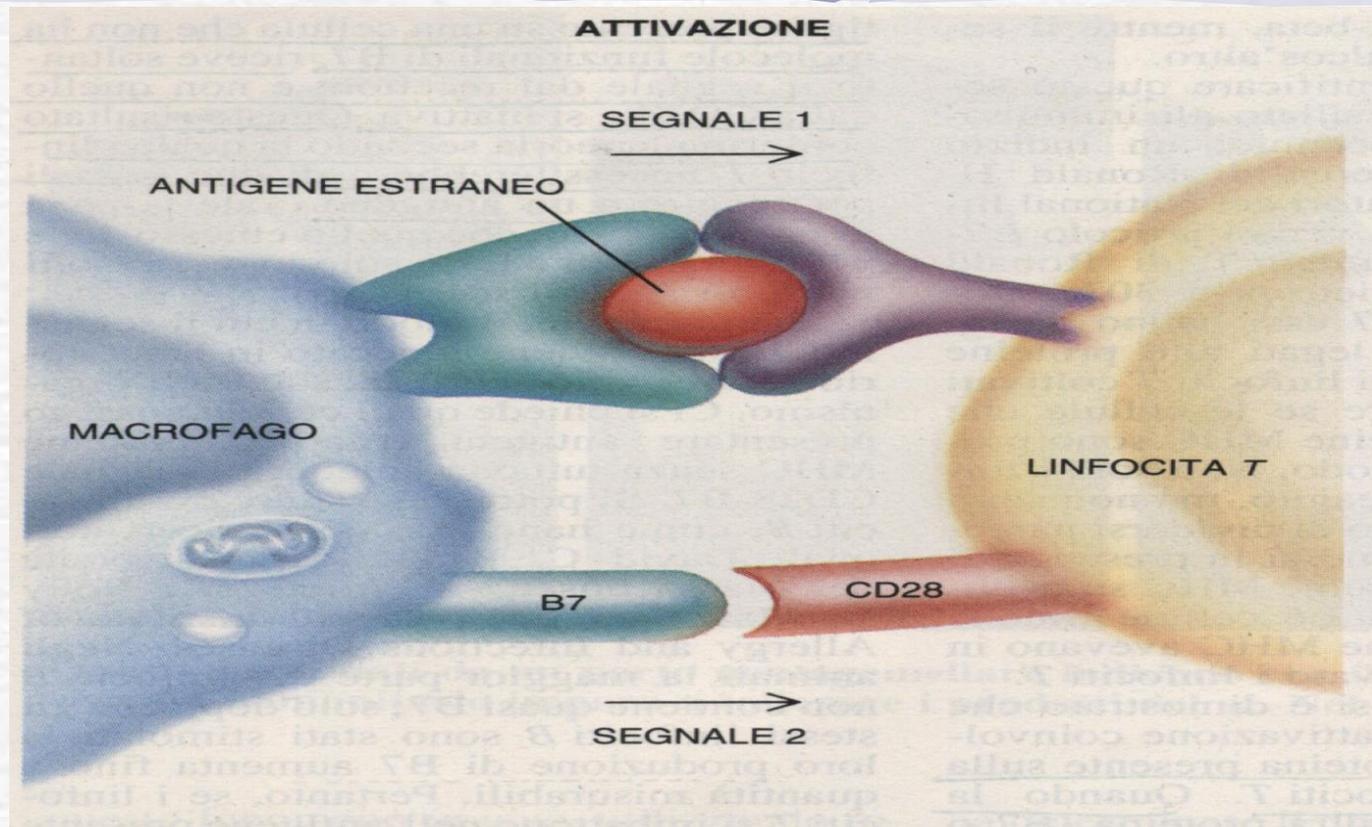
Come il sistema immunitario riconosce il sé

Il sistema immunitario dispone di un meccanismo di sicurezza che impedisce ad un linfocita T maturo di attaccare i tessuti dell'organismo.

Per attivarsi il linfocita deve ricevere due segnali:

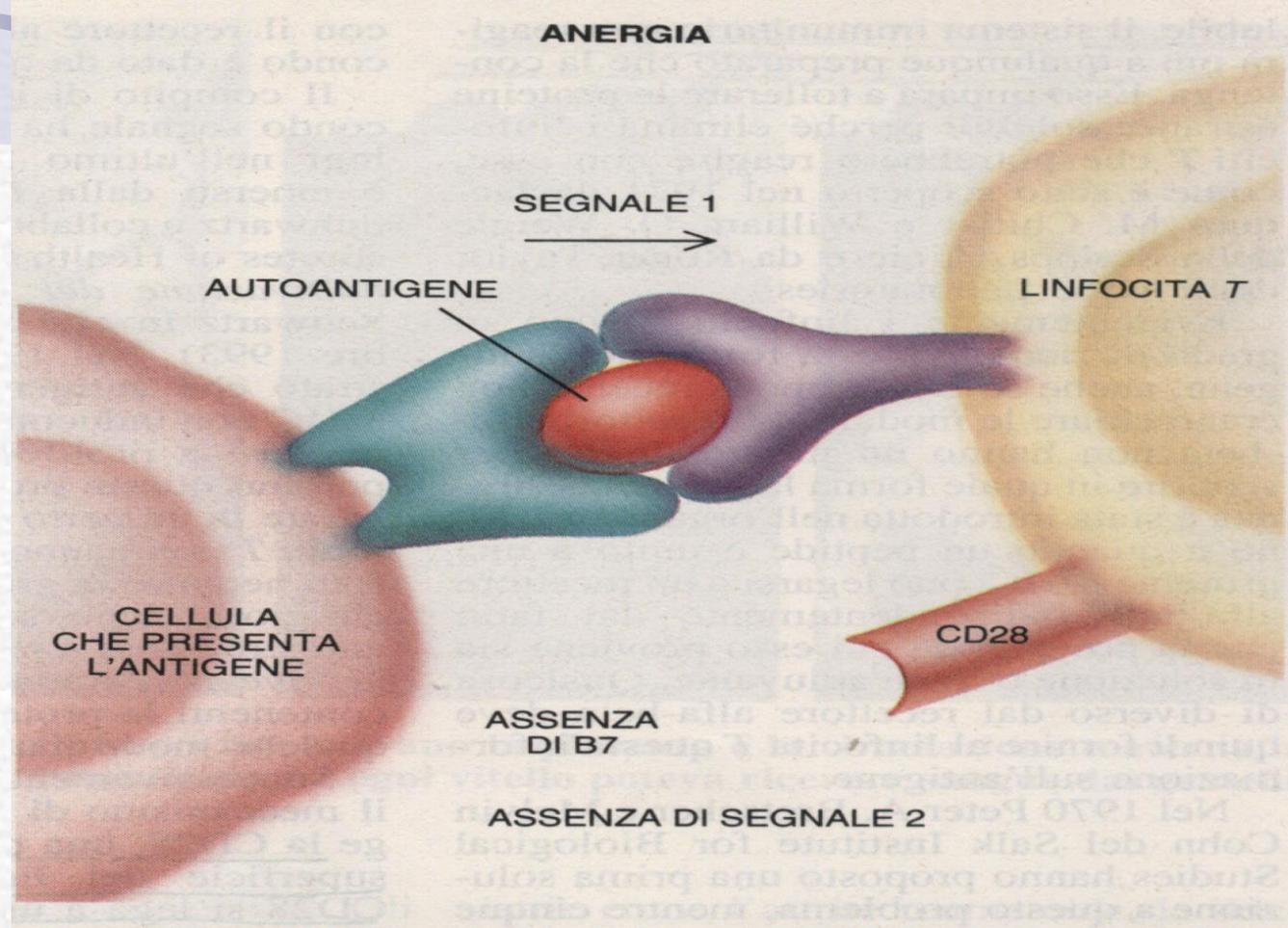
- 1. Il primo è il legame antigene – recettore,**
- 2. Il secondo è l'interazione con una proteina segnale.**

Attivazione



Se la cellula espone oltre l'antigene, anche una proteina detta B7, questa sarà riconosciuta dalla proteina CD28 esposta dal linfocita che si attiverà.

Anergia



- Se un linfocita T è esposto ad una proteina dell'organismo (autoantigene) presentata su una cellula che non fornisce il secondo segnale, esso muore o diventa inattivo.

Tab. 20.1. *I vari aspetti dell'immunità*

Immunità innata aspecifica	Umorale	<ul style="list-style-type: none"> lisozima pH proteine basiche complemento 	
	Cellulare	<ul style="list-style-type: none"> macrofagi e microfagi del sangue e dei tessuti 	
Immunità acquisita specifica	Cellulare linfociti T	Attiva	<ul style="list-style-type: none"> Naturale: superamento di una infezione
		Artificiale: vaccini	<ul style="list-style-type: none"> uccisi attenuati anatossine
	Umorale linfociti B	Passiva	<ul style="list-style-type: none"> Naturale: dalla madre al figlio
		Artificiale: sieri	<ul style="list-style-type: none"> eterologhi omologhi <p style="text-align: center;">gammaglobuline</p>