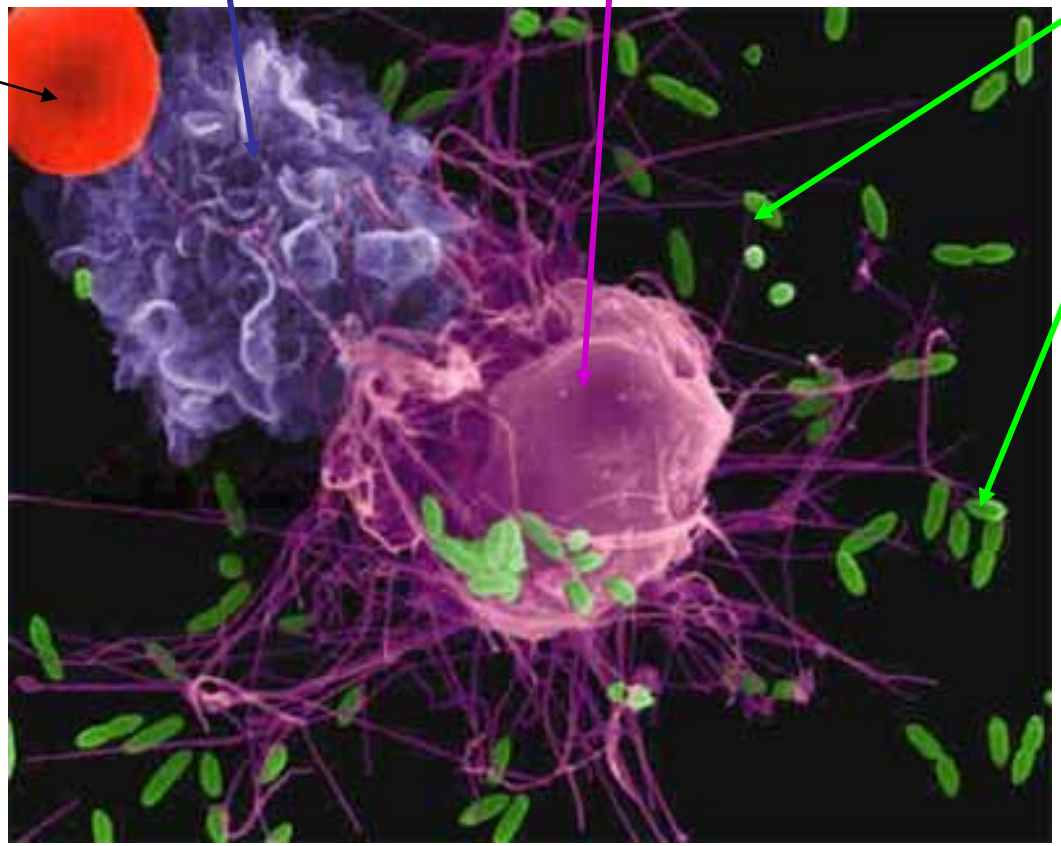
IL SISTEMA IMMUNITARIO



Dott.ssa S. Ramondo

IL SISTEMA IMMUNITARIO

Ogni organismo vivente presenta sulla superficie delle proprie cellule delle molecole dette **antigeni**

Il sistema immunitario di ogni individuo impara a riconosce i propri antigeni (self) distinguendoli da quelli estranei (non self)

Il sistema immunitario agisce:

- impedendo che organismi estranei entrino nel nostro corpo
- eliminando rapidamente organismi estranei eventualmente entrati nel nostro corpo

Il sistema immunitario è dotato di un sistema di difesa che comprende 3 livelli:

- barriere fisiche
- risposta infiammatoria
- risposta immunitaria

DA CHE COSA DOBBIAMO DIFENDERCI?

a) Attacco di organismi patogeni che provocano malattie →

batteri Es. streptococco (mal di gola)
virus Es. influenza, epatite, varicella, AIDS
} → infezione

protisti Es. plasmodio della malaria
funghi Es.Aspergillus (responsabile di micosi)
lieviti Es. Candida albicans
} → infestazione

b) Organi estranei → compatibilità degli organi nei trapianti

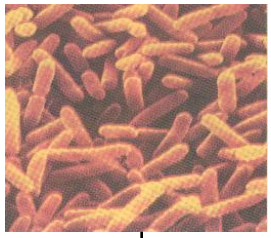
c) Tumori → riconoscimento del non self

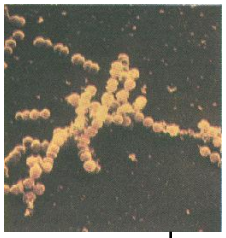
GLI ORGANISMI PATOGENI

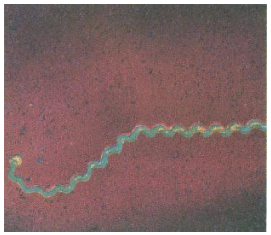
I batteri

Sono cellule procariote (non hanno il nucleo; hanno una parete cellulare esterna)
Invadono l'organismo e si moltiplicano rapidamente
Possono secernere sostanze tossiche (tossine) che sono veleni per l'uomo
Es. tossina difterica → danneggia cuore, reni e altri organi
Es. tossina tetanica → danneggia sistema nervoso
Possono avere diverse forme

bacilli | cocchi | spirilli

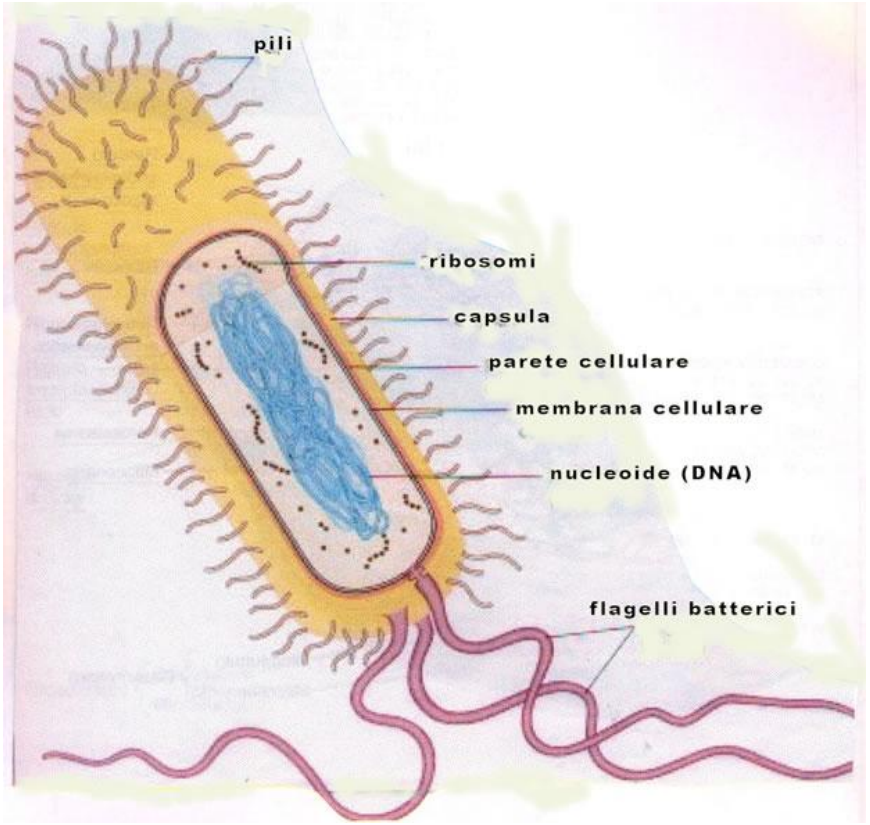






B. anthracis
B. tubercolosis

Pneumococco
Streptococco



Possono avere i flagelli che ne consentono il movimento
Hanno dimensioni nell'ordine di 1-2 μm

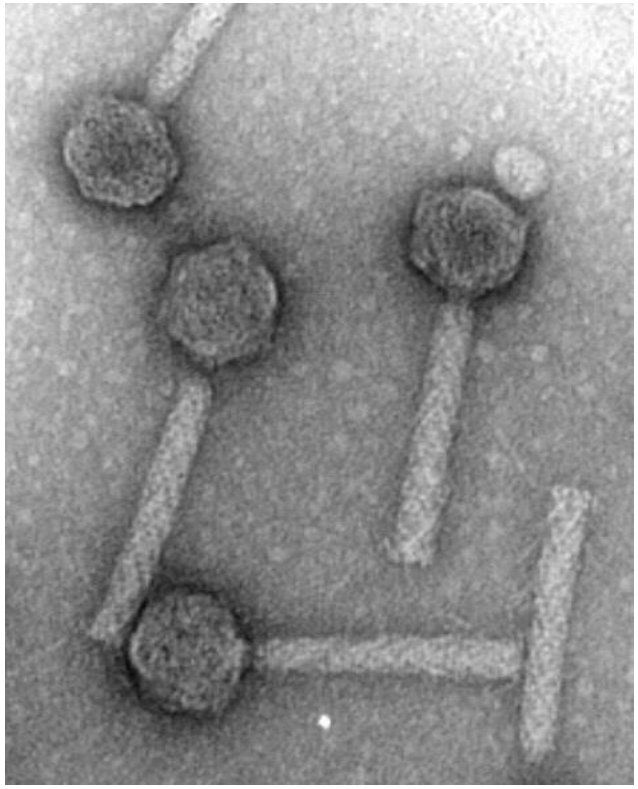
GLI ORGANISMI PATOGENI

I virus

Sono particelle autoriproducibili non cellulari formate da un cromosoma costituito da DNA o da RNA avvolto da un *capside* formato da molecole proteiche (questa protezione talvolta manca).

Sono parassiti endocellulari obbligati perché si moltiplicano utilizzando le strutture cellulari degli organismi viventi nei quali penetrano.

I biologi si sono interrogati molto a lungo sulla opportunità di considerare i virus come organismi viventi e sulla loro origine.



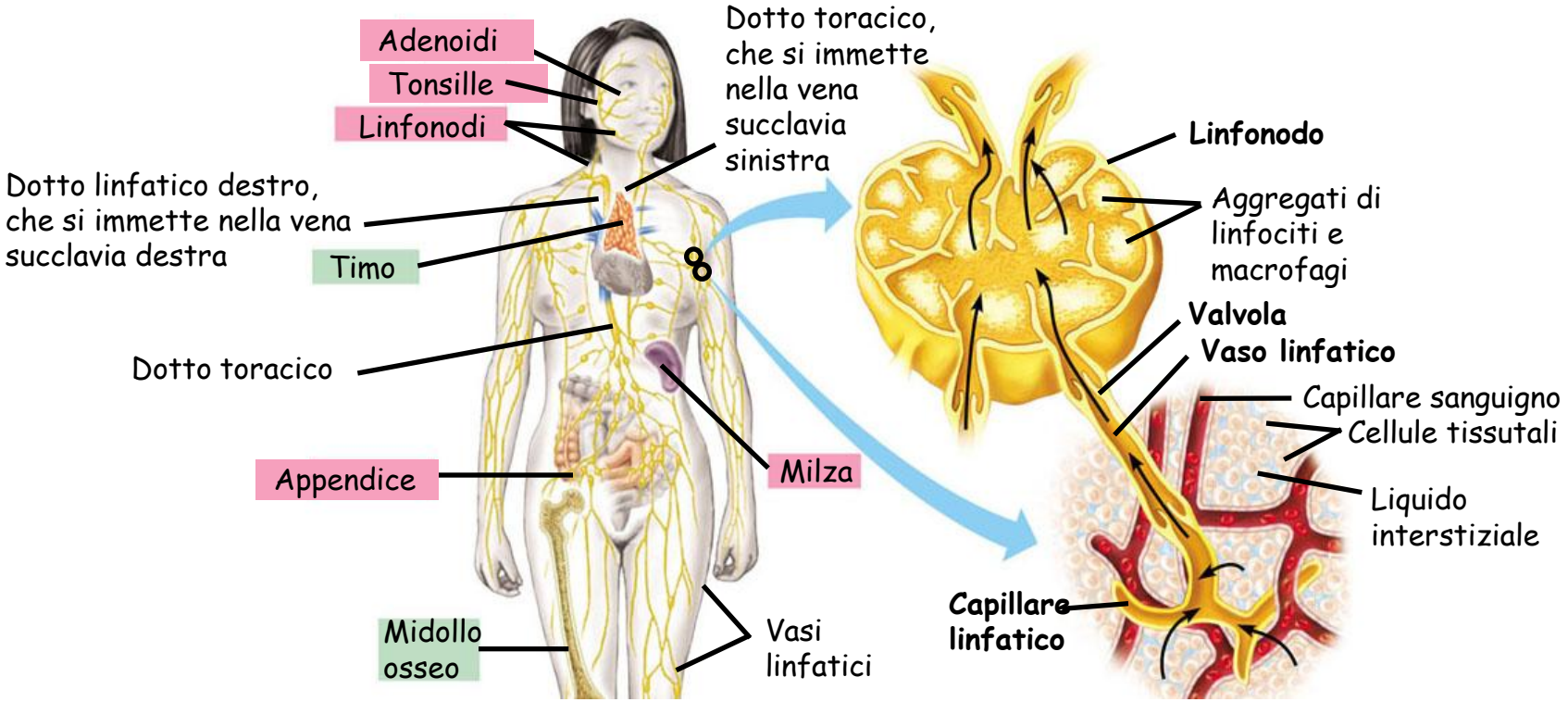
IL SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema linfatico

Svolge un ruolo d'importanza fondamentale durante le infezioni.

E' implicato sia nella difesa aspecifica che in quella specifica.

E' costituito da una fitta rete di vasi, da numerosi linfonodi, dalle tonsille, dalle adenoidi, dall'appendice e dalla milza. Include anche timo e midollo osseo.



IL SISTEMA IMMUNITARIO

I vasi linfatici

Trasportano un liquido chiamato **linfa** che svolge la duplice funzione di:

1) Raccogliere il liquido interstiziale (tra le cellule dei tessuti)
2) Combattere le infezioni

La linfa confluisce dai capillari linfatici verso vasi sempre più grossi, per rientrare poi nella circolazione sanguigna attraverso due grandi rami linfatici (dotto toracico e dotto linfatico destro) che si fondono con le vene (succlavia sinistra e succlavia destra) all'altezza della clavicola.

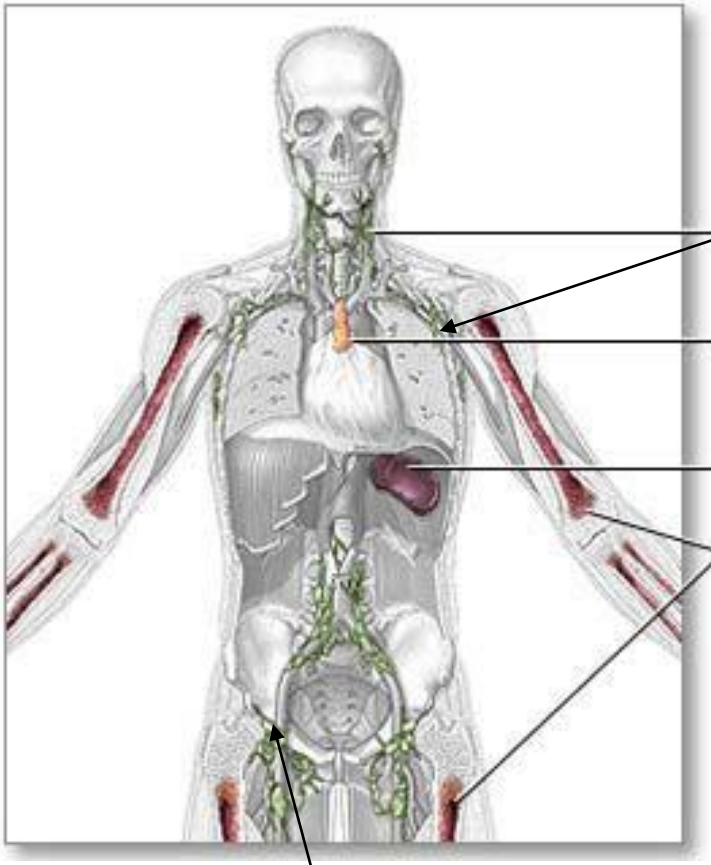
I vasi linfatici possiedono delle valvole che impediscono il reflusso della linfa verso i capillari sanguigni.

Lo scorrere dalla linfa è facilitato dalla contrazione muscolare delle pareti dei vasi linfatici.

La linfa che circola attraverso gli organi linfatici trasporta anche i patogeni provenienti dai vari siti di infezione in tutto il corpo.

IL SISTEMA IMMUNITARIO

Gli organi



Linfonodi: organi linfoidi periferici dove i linfociti riconoscono gli antigeni estranei presentati dalle cellule dendritiche

Timo: dove i linfociti imparano a riconoscere self e non self

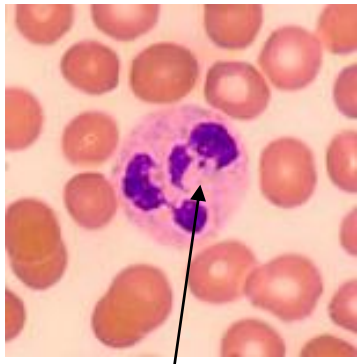
Milza: coinvolta nell'eliminazione dei globuli rossi e nel controllo delle infezioni

contengono

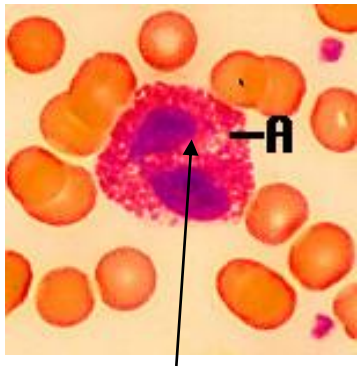
Midollo osseo: dove hanno origine le cellule del sangue (ematopoiesi) e del sistema immunitario

Appendice: localizzata nell'intestino crasso

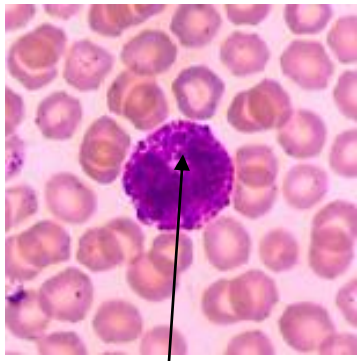
LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO:
i globuli bianchi del sangue



neutrofilo

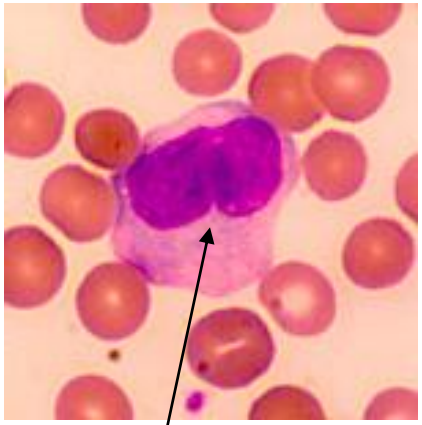


eosinofilo

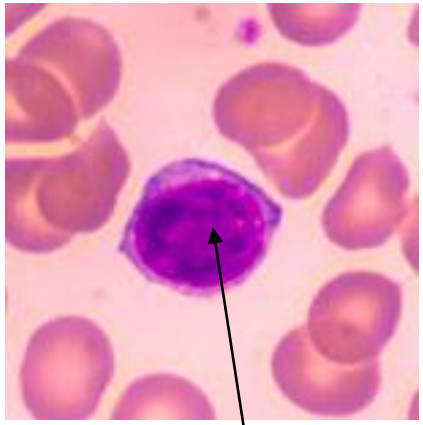


basofilo

Granulociti



monocita



linfocita

Tutte le altre piccole cellule nelle figure sono globuli rossi

I 3 LIVELLI DI DIFESA

Barriere fisiche → **Protezione**

- Tessuto epiteliale di rivestimento, cheratina
- Ciglia, peli
- Mucose
- Acidità dell'ambiente interno (pH acido)
- Sostanze chimiche antibatteriche contenute nei fluidi corporei

Difese aspecifiche → **Infiammazione**

- Mastociti → nei tessuti
- Macrofagi → nei tessuti
- Granulociti (neutrofili; basofili) → nel sangue
- Cellule Natural Killer (NK) → nel sangue
- Proteine del complemento → nel sangue

Difese specifiche → **Risposta immunitaria**

- Linfociti T → nel sangue
- Linfociti B → nel sangue
- Cellule dendritiche
- Proteine di comunicazione (interleuchine, interferoni)
- Armi chimiche (perforine)

1: LE BARRIERE FISICHE (risposta aspecifica)

Questo tipo di difesa viene definita aspecifica perché combatte qualsiasi tipo di nemico e, solitamente, entra in azione immediatamente o nel giro di poche ore.
Le barriere fisiche sono rappresentate da:

Tessuto epiteliale di rivestimento, strato corneo, cheratina

Mucose → rivestono tratti dell'apparato respiratorio, digerente, genitale ed urinario

Ciglia → con il loro movimento allontanano le particelle estranee entrate con l'aria

Acidità del pH → crea un ambiente inospitale per i patogeni

- secrezione di acido cloridrico da cellule parietali gastriche → protezione di apparato digerente
- fermentazione dell'acido lattico ad opera di Lactobacillus → protesione apparato genitale femminile
- acidità dell'urina → protezione apparato urinario

Lacrime, saliva, muco e fluidi gastrici →contengono una sostanza, detta lisozima, che svolge un'azione antibatterica

2: LA RISPOSTA INFIAMMATORIA (aspecifica)
I granulociti

Granulociti neutrofili → presenti nel sangue
sono i primi ad intervenire nel luogo dell'infiammazione
agiscono fagocitando ("mangiando") gli agenti patogeni (soprattutto batteri) → difesa immediata

Granulociti basofili → presenti nel sangue
sono coinvolti nelle reazioni allergiche
contengono eparina, istamina, perossidasi, fosfatasi acida e molti altri mediatori chimici dei processi infiammatori.

Granulociti eosinofili → presenti nel sangue
importanti nelle reazioni allergiche e nelle parassitosi

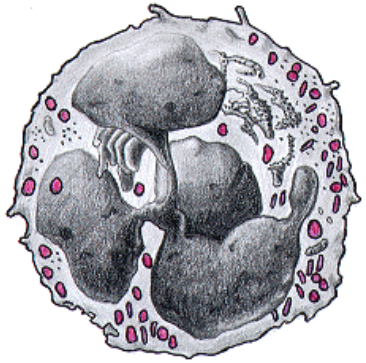


Fig. 8 - Granulocita Neutrofilo

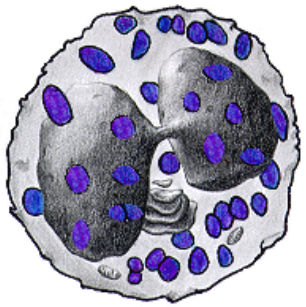


fig. 10 - Granulocita Basofilo

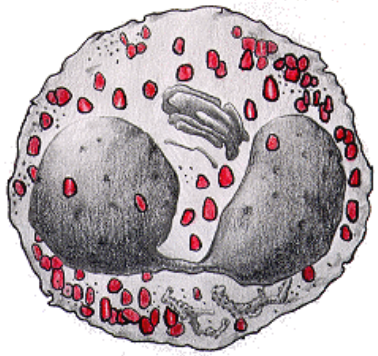


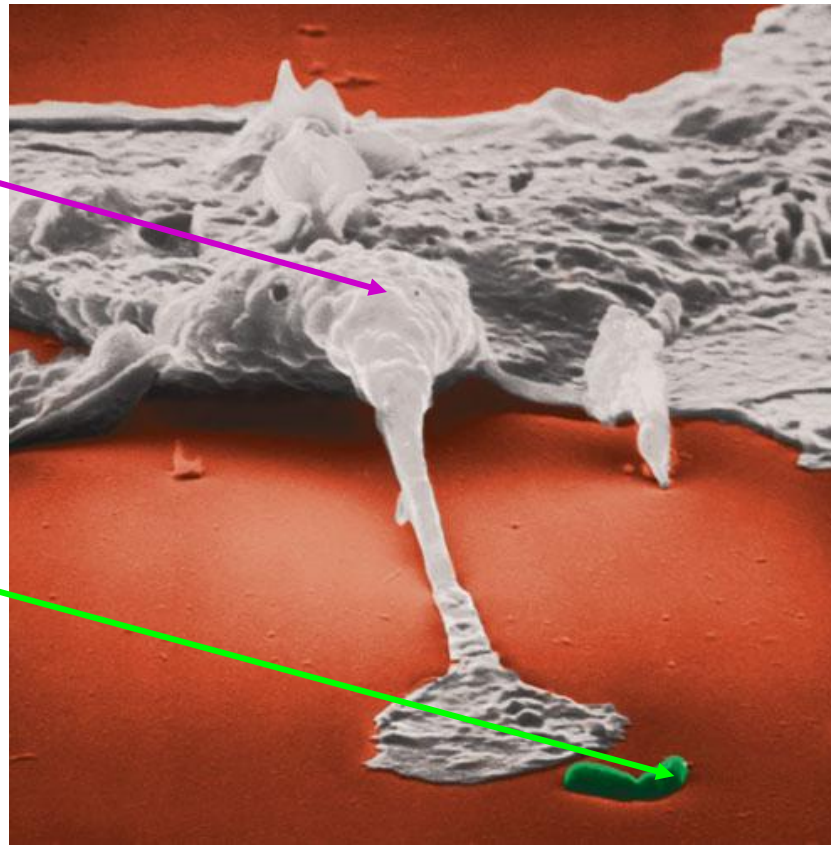
Fig. 9 - Granulocita Eosinofilo

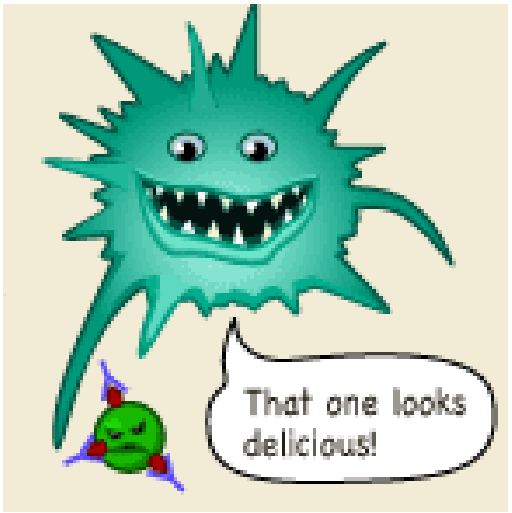
2: LA RISPOSTA INFIAMMATORIA (aspecifica)
I macrofagi

Hanno origine dai monociti che circolano nel sangue
Alcuni sono residenti nella pelle, negli organi linfatici e nelle membrane mucose dell'apparato digestivo, respiratorio, genitale ed urinario
Agiscono fagocitando gli agenti patogeni
Sono molto importanti perché producono delle sostanze chimiche che stimolano la risposta immunitaria specifica

MACROFAGO

BATTERIO





2: LA RISPOSTA INFIAMMATORIA (aspecifica)
I mastociti e le cellule natural killer

Mastociti → non circolano nel sangue, bensì sono localizzati soprattutto a livello cutaneo, sulle mucose respiratorie, su quelle gastrointestinali e nel tessuto connettivo lasso attorno ai piccoli vasi sanguigni.
Quando un agente patogeno supera la barriera fisica (1° livello di difesa), i mastociti rilasciano alcune sostanze chimiche, tra cui l'*istamina*, che aumenta la circolazione del sangue creando calore e rossore (infiammazione).
Sono coinvolti anche nelle reazioni allergiche.

Cellule Natural Killer (NK) →
sono linfociti grandi granulari, hanno attività citolitica indipendente dalla sensibilizzazione, sono assenti nel midollo osseo e nei linfonodi, sono presenti nel sangue periferico e nella milza
agiscono per contatto, rilasciando sostanze che provocano la rottura (lisi) della membrana plasmatica di cellule infettate da un virus o di cellule tumorali

2: LA RISPOSTA INFIAMMATORIA (aspecifica)
Le proteine del complemento

Ne esistono di 30 tipi diversi

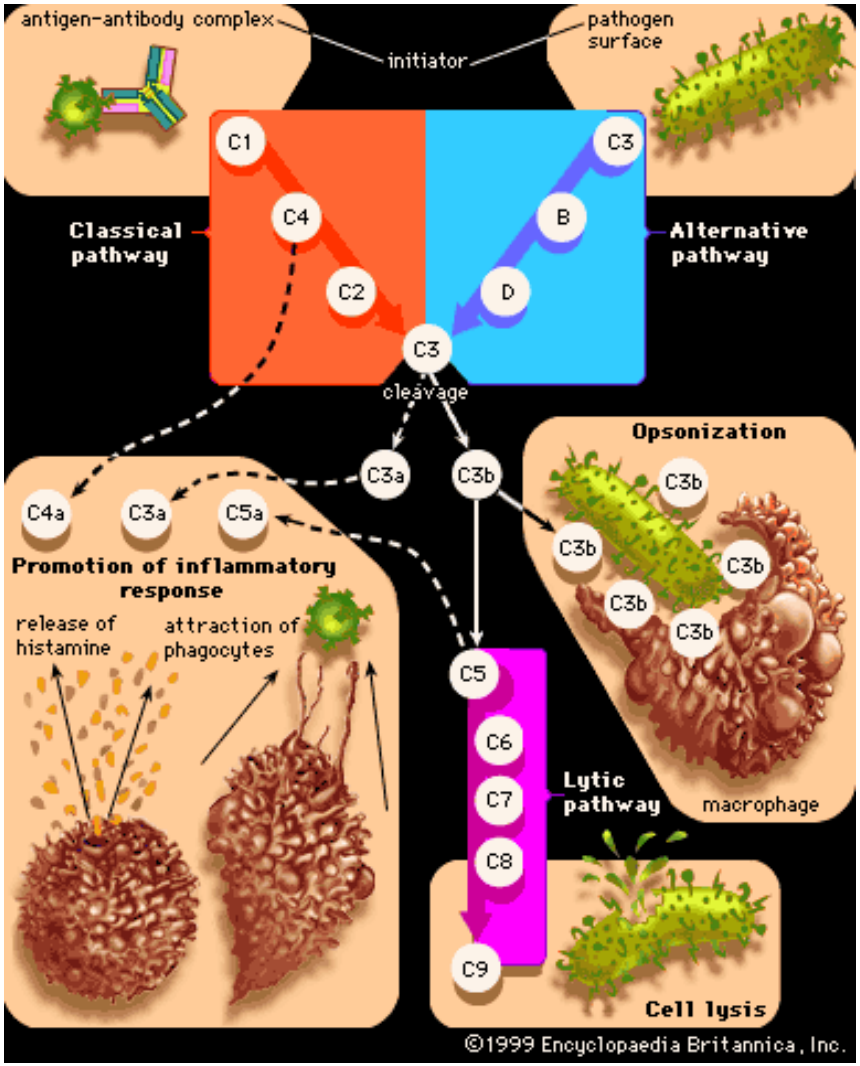
Sono prodotte dal fegato

Sono presenti nel plasma sanguigno

Circolano nel sangue in forma inattiva

Quando si attivano provocano la rottura (lisi) della membrana plasmatica del microrganismo patogeno provocandone la morte quindi sono capaci di «complementare» la funzione degli anticorpi

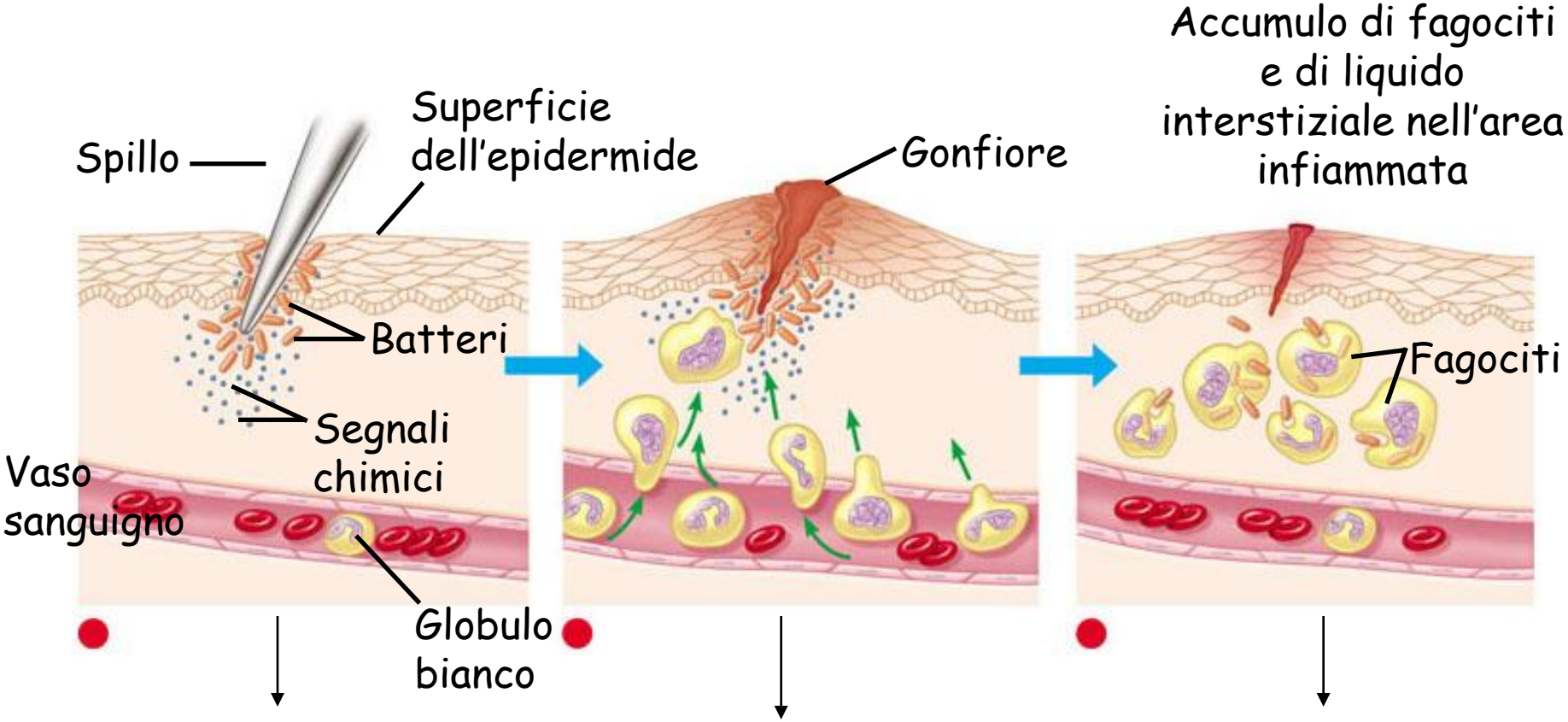
Richiamano altre cellule del sistema immunitario → infiammazione
Entrano in gioco anche nel meccanismo di riconoscimento dell'Ag



Che cosa significa "infiammazione"?

E' la risposta innescata dal sistema immunitario nel momento in cui la barriera fisica (1°livello di difesa) viene superata (es. in seguito ad un taglio della cute) ed i microrganismi patogeni entrano nel nostro corpo.
E' caratterizzata da numerosi eventi:

Sequenza del processo infiammatorio



Danno al tessuto; liberazione di segnali chimici quali l'istamina da parte di mastociti

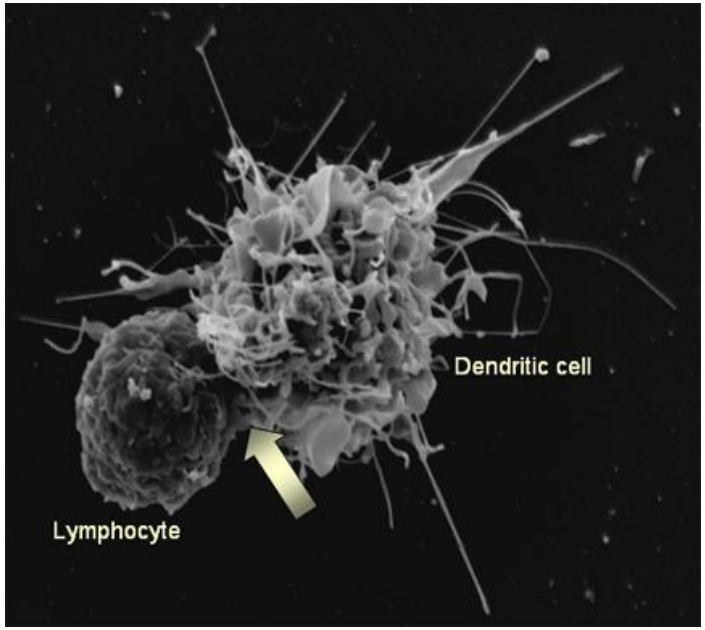
Aumento della permeabilità e dilatazione dei vasi sanguigni locali; passaggio dei fagociti verso la regione lesa

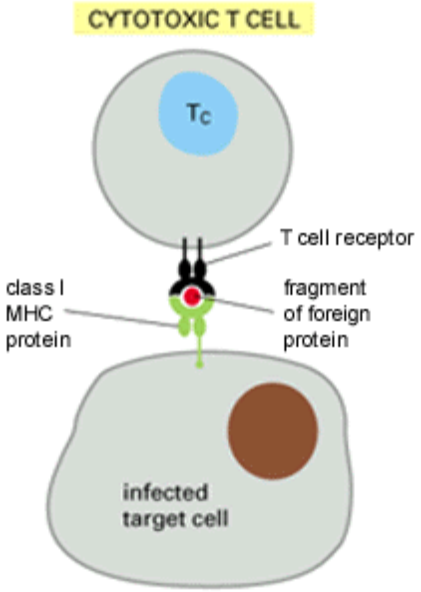
I fagociti (macrofagi e neutrofili) eliminano i batteri e ciò che rimane delle cellule danneggiate; il tessuto si rimargina

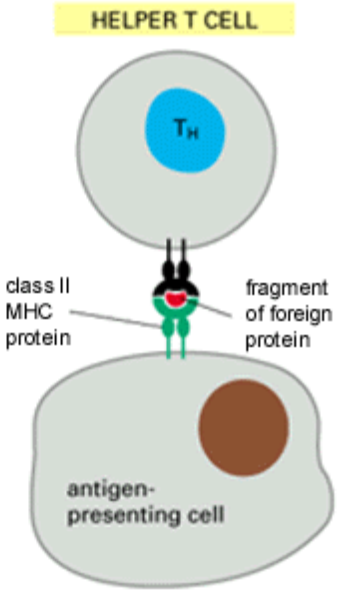
3: LA RISPOSTA IMMUNITARIA (specifica)

Le cellule dendritiche

Si trovano nei tessuti, fanno parte della linea monocito-macrofagica
Fagocitano il patogeno (batterio)sono molto mobili, hanno lunghe protrusioni citoplasmatiche che estendono e ritirano ritmicamente
Espongono le proteine (antigeni) del patogeno sulla loro superficie attaccandole a proteine di membrana dette **complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) classe II**
Migrano nei linfonodi
Presentano gli antigeni ai linfociti T helper mediante l'interazione tra la proteina HLA (sulle cellule dendritiche) e la proteina TCR (sui linfociti T helper)







3: LA RISPOSTA IMMUNITARIA (specifica)
I linfociti T → immunità cellulare

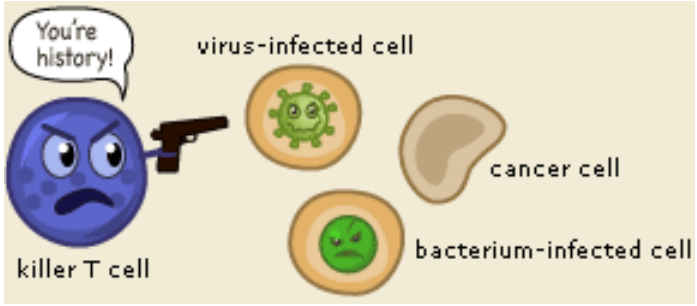
Hanno origine nel midollo osseo, poi migrano nel timo dove avviene la loro maturazione e "istruzione"; infine vanno nel sangue

Riconoscono l'antigene attraverso una molecola detta **Recettore delle cellule T**

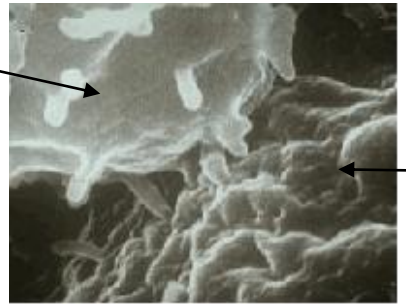
I linfociti T si dividono in:

1) **T helper** →riconoscono l'agente patogeno, si moltiplicano di numero e stimolano i linfociti B a produrre anticorpi (Ab)

2) T citotossici → agiscono per contatto con la cellula bersaglio e secernono sostanze (perforine) che provocano la lisi delle membrane cellulari di cellule umane infettate da virus o da cellule tumorali



Linfocita T citotossico



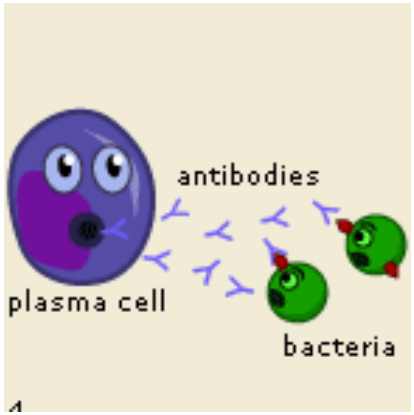
Cellula tumorale

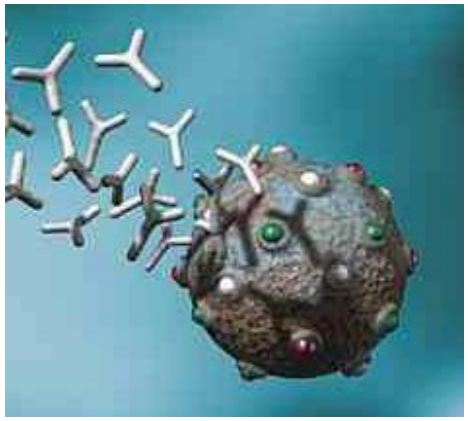
3) T soppressori→ spengono la risposta immunitaria

3: LA RISPOSTA IMMUNITARIA (specifica)
I linfociti B → immunità umorale

I linfociti B hanno origine nel midollo osseo, poi migrano direttamente nel sangue

Dopo l'interazione con i linfociti T helper, i linfociti B si differenziano in:
plasmacellule → secernono (nel sangue) anticorpi specifici, cioè delle proteine che si legano all'agente patogeno e ne facilitano l'eliminazione



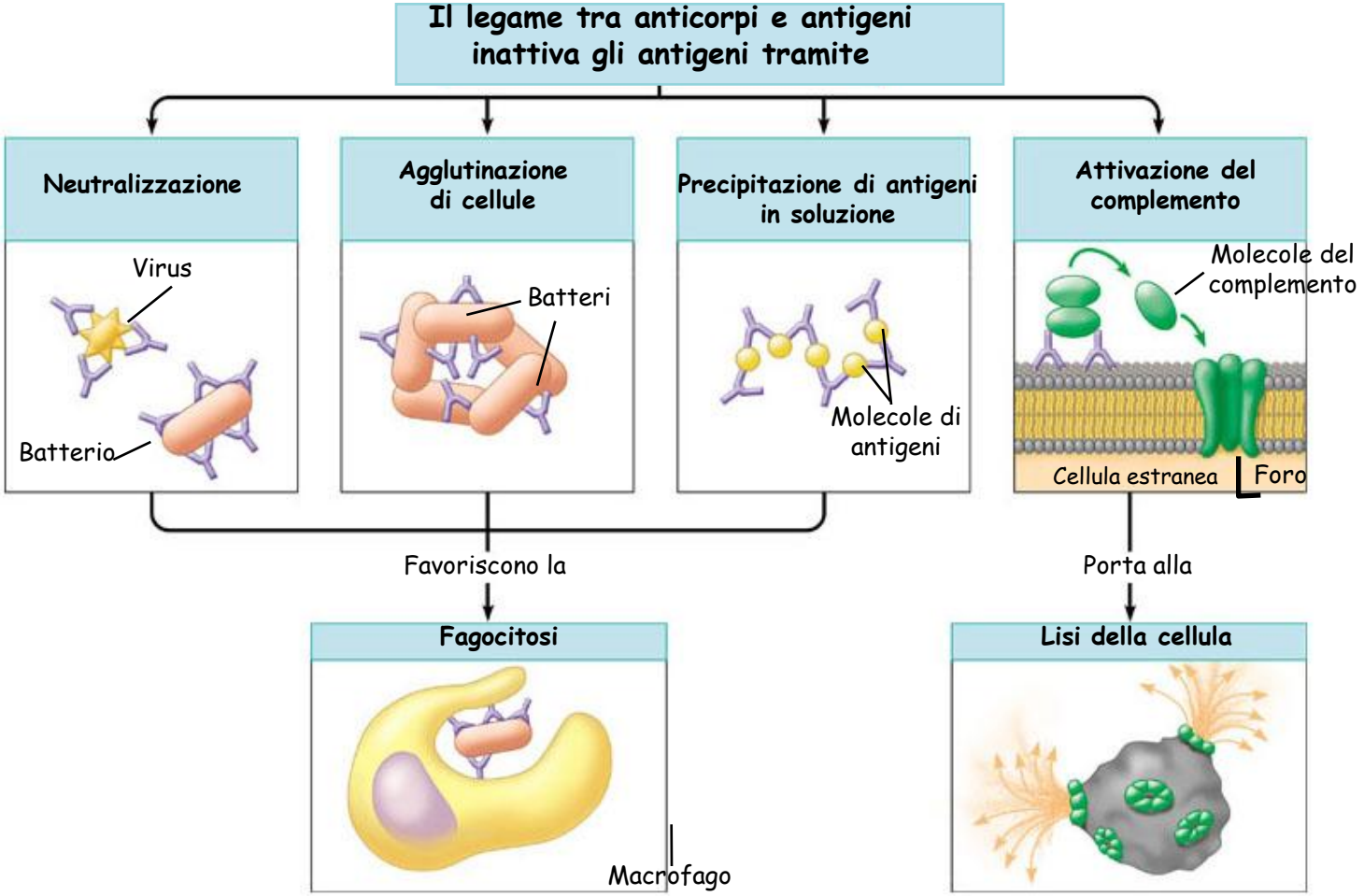


cellule B della memoria immunitaria → rimangono nel sangue e intervengono rapidamente nel caso di una successiva esposizione allo stesso agente patogeno (risposta secondaria)

Le funzioni degli anticorpi

Gli anticorpi individuano quali antigeni devono essere distrutti

Gli anticorpi promuovono l'eliminazione dell'antigene attraverso diversi meccanismi.



3: LA RISPOSTA IMMUNITARIA (specifica)
Le interleuchine e gli interferoni

Interleuchine → Sono piccole proteine che fanno parte delle *citochine*
Vengono secrete dai linfociti durante la risposta immunitaria
Servono per gestire l'attività di altri linfociti
Costituiscono un mezzo di comunicazione e coordinazione tra le cellule del sistema immunitario
IL-1 → è molto importante. Durante una risposta immunitaria o infiammatoria viene secreta da molte cellule (monociti-macrofagi, linfociti B e T, macrofagi, ecc.), stimola i **linfociti T** a produrre **IL-2** e i linfociti B a produrre **anticorpi**
IL-2 → svolge un'azione locale e costituisce il principale fattore di crescita dei linfociti T

Interferoni → sono proteine prodotte dalle cellule infettate da virus
bloccano la replicazione dei virus
stimolano i componenti del sistema immunitario (in particolare le cellule natural killer)

IL SISTEMA IMMUNITARIO CONTRO I BATTERI

Un batterio entra nel corpo umano attraverso una ferita

I mastociti rilasciano istamina che innesca l'infiammazione nel sito di infezione

I neutrofili e i macrofagi sono attratti nel tessuto infiammato e agiscono fagocitando il batterio

Le **cellule dendritiche** fagocitano il batterio e frammenti del batterio (antigeni) vengono attaccati sulle **proteine HLA Classe II** sulla superficie cellulare
Le cellule dendritiche migrano nei linfonodi e presentano gli antigeni ai linfociti T helper

I **linfociti T helper** specifici per quell'antigene si attivano e iniziano a crescere di numero (proliferazione)

I linfociti T helper stimolano i linfociti B specifici per quell'antigene che si differenziano in plasmacellule e cellule della memoria immunitaria

Le **plasmacellule** producono gli anticorpi che facilitano l'eliminazione del patogeno

Le **cellule B della memoria immunitaria** rimangono nel circolo sanguigno pronte ad intervenire in caso di successiva infezione con lo stesso tipo di batterio

IL SISTEMA IMMUNITARIO CONTRO I VIRUS

Un virus entra nel corpo umano attraverso una ferita

Essendo un parassita obbligato, il virus infetta le cellule, cioè penetra all'interno delle cellule ed inizia a produrre le sue proteine (antigeni virali)

Le proteine virali si legano sulle **proteine HLA Classe I** (presenti sulla superficie di tutti i tipi di cellule) → ogni cellula del nostro corpo, se infettata da un virus, è i grado di presentare le proteine virali alle cellule del sistema immunitario

I mastociti rilasciano istamina che innesca l'infiammazione nel sito di infezione

Intervengono le **cellule natural killer** (risposta infiammatoria aspecifica) che si attaccano alla cellula infettata dal virus e rilasciano sostanze chimiche che, distruggendone la membrana plasmatica, ne provocano la morte.

Successivamente, intervengono i **linfociti T citotossici** (riposta immunitaria specifica) che riconoscono l'antigene virale legato proteine HLA Classe I sulla superficie della cellula infettata dal virus, si attaccano alla cellula infettata e rilasciano sostanze chimiche che, distruggendone la membrana plasmatica, ne provocano la morte.

LA VACCINAZIONE: UN PO' DI STORIA (1)

1796 → **Jenner**, medico inglese, iniettò il materiale prelevato da una lesione di un malato di vaiolo vaccino nel braccio di un bambino sano; sei settimane dopo inoculò un po' di materiale prelevato da una lesione di un malato di vaiolo umano nello stesso bambino, che non si ammalò.

Jenner scoprì così il processo di immunizzazione, inteso come inoculazione di microbi inattivi nell'organismo al fine di sviluppare immunità: questo meccanismo è alla base della vaccinazione.

Nel processo di vaccinazione contro un virus (es. vaccino anti-influenzale), viene somministrata, mediante iniezione, una certa quantità di proteine uguali a quelle del virus dell'influenza → l'organismo umano reagisce innescando una risposta immunitaria contro quelle proteine → produzione di anticorpi.

Durante questa "falsa" infezione, si producono le cellule della memoria immunitaria che rimangono nel sangue.

Al momento dell'infezione da parte del virus dell'influenza, il nostro corpo possiede le cellule della memoria immunitaria che producono gli anticorpi specifici → il nostro sistema immunitario reagisce distruggendo rapidamente il virus.

LA VACCINAZIONE: UN PO' DI STORIA (2)

Louis Pasteur, chimico francese nato nel 1822, è ricordato nella storia della chimica per aver scoperto il procedimento che poi ha preso il suo nome (la pastorizzazione) e nella storia della medicina per le ricerche da lui condotte sui microrganismi.
La sua prima scoperta in fatto di infezioni fu la trasmissione del carbonchio dal bestiame ai contadini. I bacilli che causavano questa infezione erano già stati scoperti e la vaccinazione era ormai una pratica comune a quei tempi. Il merito di Pasteur fu quindi quello di capire che i bacilli si trasmettevano tramite spore presenti nel terreno bagnato di sangue del bestiame macellato. Per questa scoperta Pasteur meritò di essere ammesso all'Accademia di Francia.

Un medico tedesco, **Robert Koch,** spiegò tutto il ciclo vitale del bacillo del carbonchio e riuscì ad isolare anche il bacillo che provocava la tubercolosi, a quell'epoca ritenuta un vero e proprio flagello.

Alcuni esempi di vaccini

I primi vaccini sono stati ottenuti utilizzando virus attenuati (a ridotta virulenza) oppure virus uccisi. Grazie alle tecnologie di laboratorio, oggi si preferisce preparare in laboratorio le proteine virali, evitando quindi di iniettare il virus intero: in questo modo si evitano infezioni.

Alcuni vaccini antibatterici:

- Vaccino BCG (bacillo Calmette-Guerin) → contro la tubercolosi
- Vaccino contro febbre tifoidea
- Vaccino antitetanico → contro la tossina tetanica

Alcuni vaccini antivirali:

- Vaccino anti-influenzale
- Vaccino anti-epatite B

Con Decreto del Ministero della Sanità 7 aprile 1999, in vigore dal 30 aprile 1999, erano previste le seguenti vaccinazioni obbligatorie da effettuare ai bambini in età evolutiva: anti-difterica, anti-poliomielite, anti-epatite B, anti-tetanica. Dal 2005 sono state rese obbligatorie anche le vaccinazioni contro lo pneumococco, il meningococco e la varicella.

REAZIONI IMMUNITARIE "IMPROPRIE": LE REAZIONI ALLERGICHE

Alcune sostanze, di per sé non pericolose, scatenano risposte immunitarie in persone particolarmente sensibili

Es. di allergie →
ai metalli (nichel, mercurio)
agli acari
al polline
alle muffe
ai farmaci (es. agli antibiotici)
ai veleni degli insetti (es. api, vespe)
ad alcuni alimenti
.....

Le risposte allergiche si manifestano con
→ asma, rinite, congiuntivite
orticaria acuta o cronica, dermatite atopica
→ dermatite da contatto (prurito, arrossamento della cute...)
Nei casi gravi, la reazione coinvolge tutto l'organismo → shock anafilattico

REAZIONI IMMUNITARIE "IMPROPRIE": LE MALATTIE AUTOIMMUNI

Alcuni individui innescano la risposta immunitaria contro il self, cioè contro le proprie proteine riconoscendole come antigeni estranei.

Alcuni esempi:

Artrite reumatoide → risposta immunitaria contro il collagene; si manifestano danni soprattutto a livello di articolazioni, con infiammazione e deformità

Miastenia grave → risposta immunitaria contro i recettori per il neurotrasmettitore acetilcolina; si manifesta con debolezza muscolare, facilità all'affaticamento e paralisi

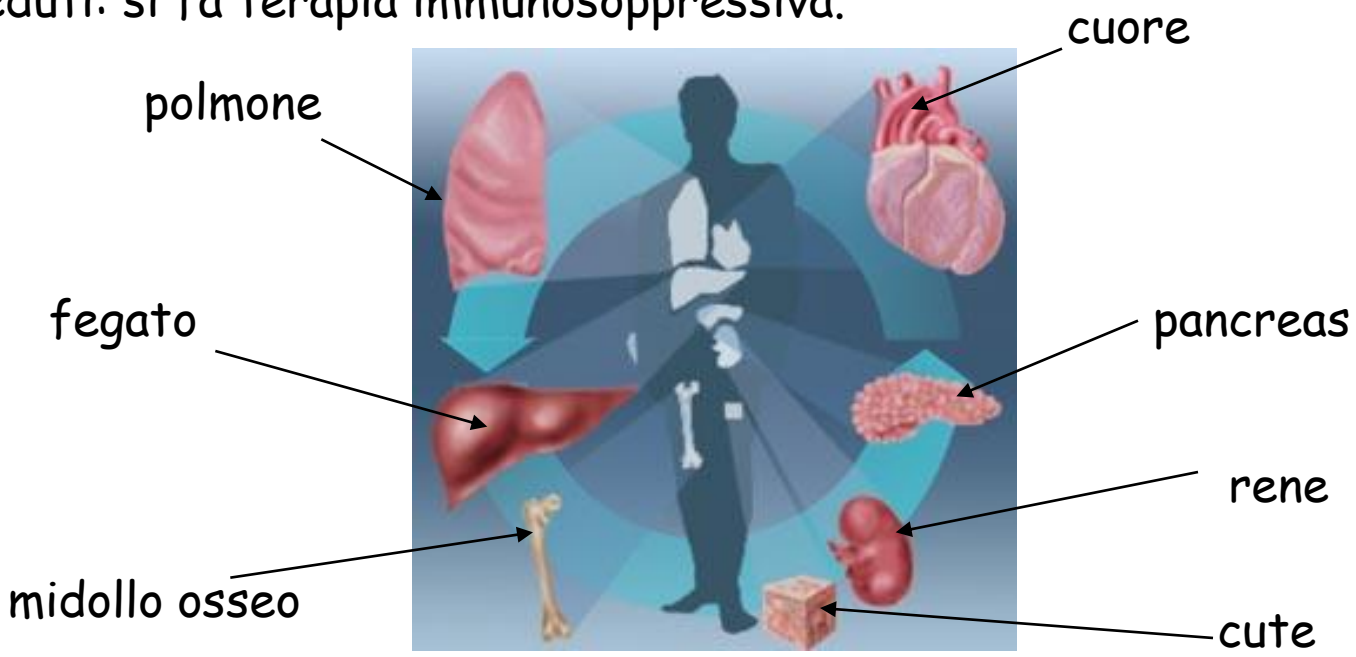
Sclerosi multipla → grave malattia neurologica in cui l'aggressione del sistema immunitario si dirige contro la guaina mielinica, cioè il rivestimento esterno delle fibre nervose

Psoriasi → risposta immunitaria contro le cellule della cute

Lupus eritematoso sistemico → è la malattia autoimmune più devastante, perché interessa numerosi organi

IL SISTEMA IMMUNITARIO ED IL TRAPIANTO DI ORGANI

L'organo proveniente da un donatore è per il soggetto ricevente **non self** quindi bisogna evitare la riposta immunitaria e quindi il rigetto.
Prima di effettuare un trapianto di organo, occorre analizzare la **compatibilità** degli organi del donatore e del ricevente al fine di scegliere un donatore che abbia lo **stesso gruppo sanguigno** del ricevente e che possegga le **proteine HLA Classe I e Classe II il più simili possibile** a quelle del ricevente.
Il donatore ideale è il proprio gemello; alternativamente si procede analizzando i fratelli/sorelle, i genitori ed i familiari più stretti.
Organi, quali il cuore e la cornea, sono prelevati da individui, donatori di organi, deceduti: si fa terapia immunosoppressiva.



IL SISTEMA IMMUNITARIO ED I TUMORI

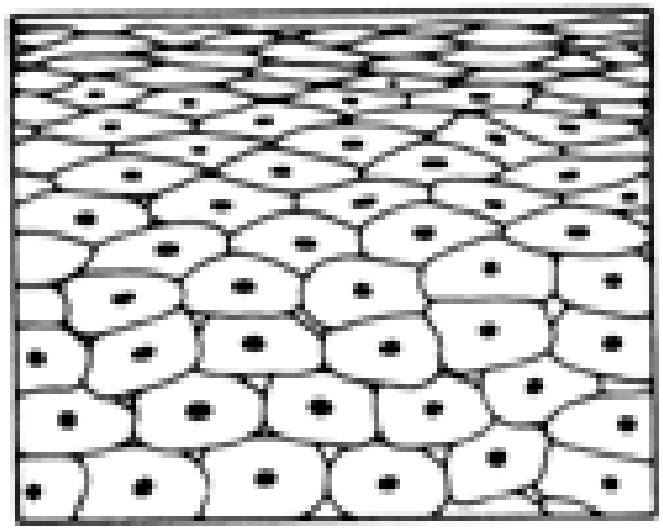
Il tumore è caratterizzato dalla crescita incontrollata di cellule dell'organismo

Poiché le cellule di un organismo rappresentano il "self" per quell'organismo, il sistema immunitario non le riconosce come estranee e non innesca la risposta immunitaria. In questo modo il tumore cresce in modo incontrollato e, se non trattato chirurgicamente o con i farmaci opportuni, provoca la morte dell'organismo.

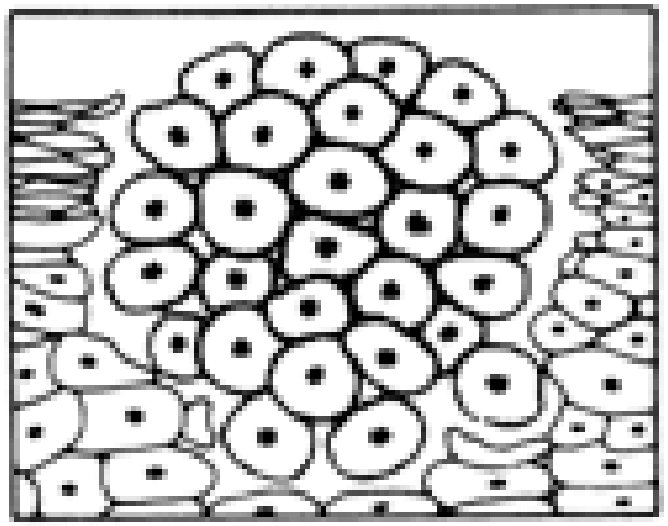
In alcuni casi, le cellule tumorali possiedono, sulla superficie cellulare, delle proteine che vengono riconosciute come "non self" e si attiva la risposta immunitaria. In questo caso, intervengono sia le cellule natural killer che i linfociti T citotossici e collaborano all'eliminazione del tumore

Esistono diversi tipi di tumore

A seconda del tipo di cellule colpite si parla di:
Carcinoma → tumore di cellule epiteliali: si nota la crescita di una massa di cellule (massa tumorale) Es. carcinoma intestinale



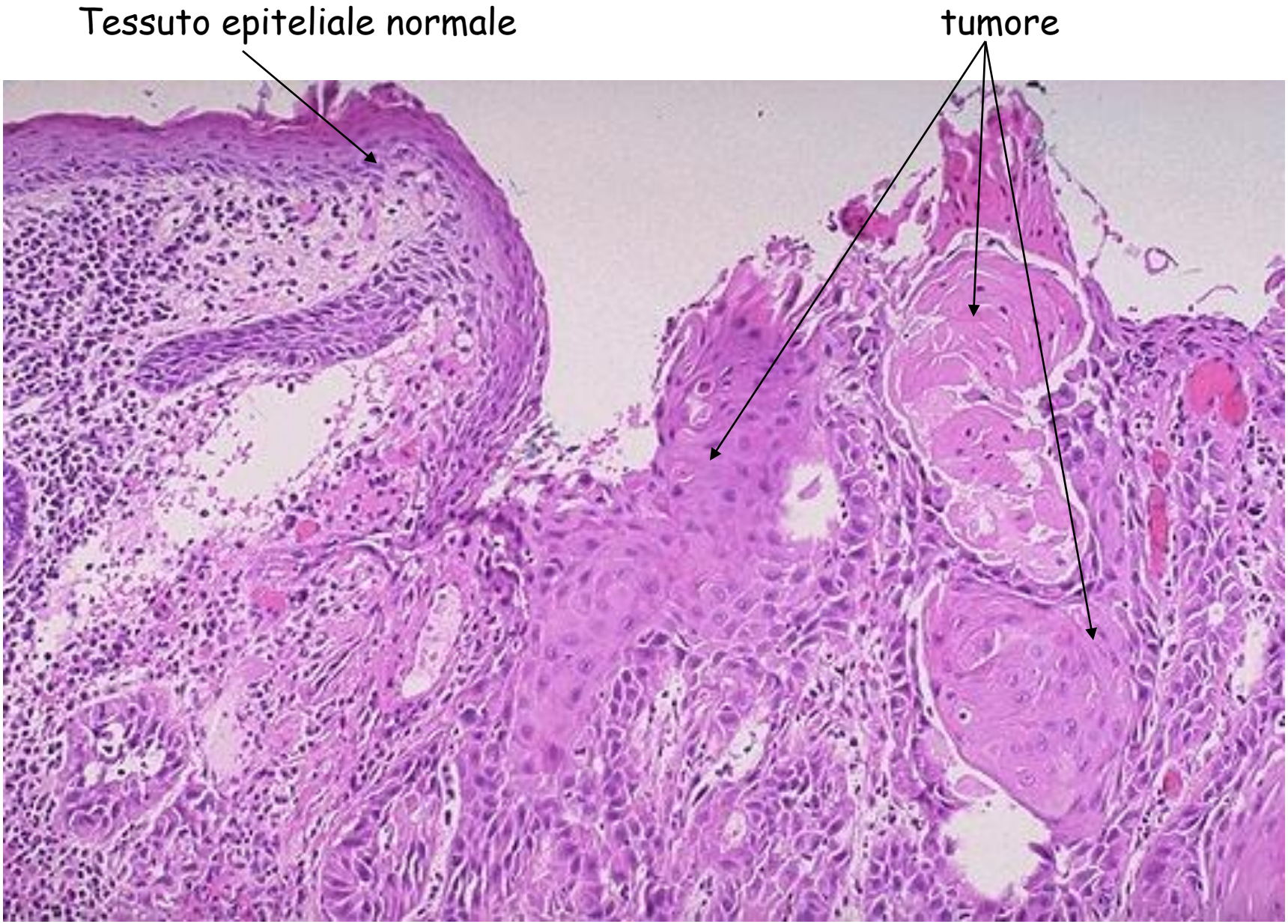
Normal cells



Cells forming a tumour

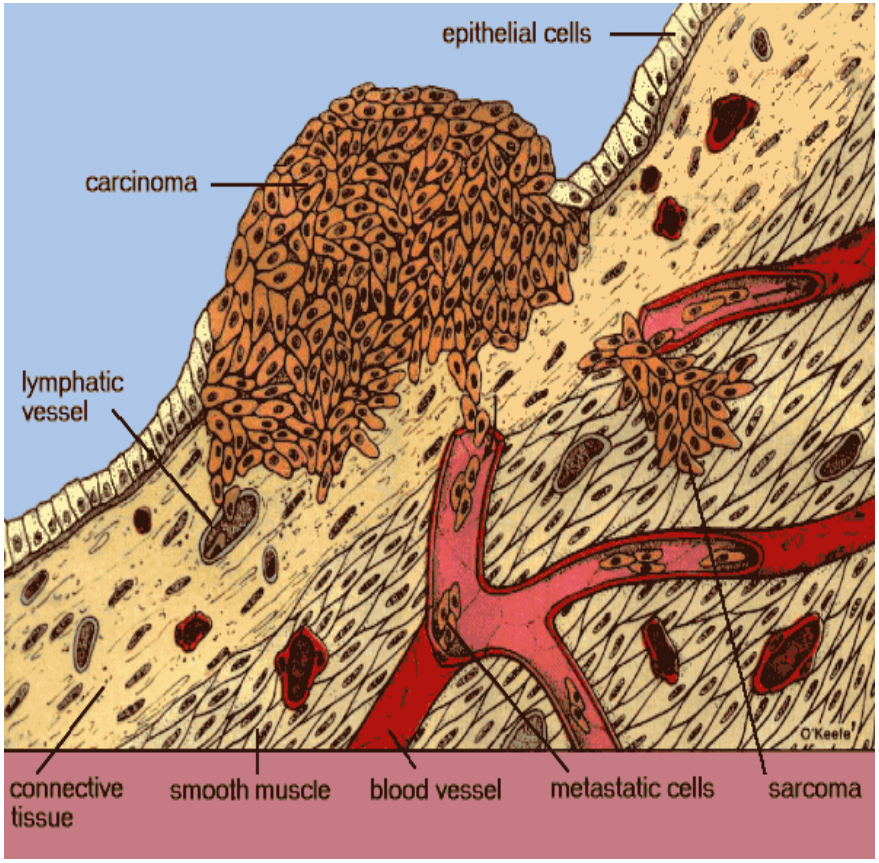
Sarcoma → tumore delle cellule del tessuto connettivo
Leucemia → tumore dei linfociti (T o B): si osserva un aumento del numero di linfociti che circolano nel sangue
Mieloma → tumore delle plasmacellule

Un esempio di carcinoma



I tumori e le metastasi

Il tumore può essere benigno (non si formano metastasi) o maligno (si formano metastasi)
Le metastasi sono cellule tumorali che migrano dal sito di formazione del tumore e, attraverso i vasi sanguigni, vanno a colonizzare un altro sito del corpo.
Spesso le metastasi si formano nel fegato, nei polmoni e nelle ossa



Terapie antitumorali convenzionali: chemioterapia e radioterapia

Si basa sul presupposto che le cellule tumorali crescono più rapidamente delle cellule normali:

Chemioterapia → vengono iniettati dei farmaci che bloccano il citoscheletro e la divisione cellulare

Radioterapia → vengono somministrate radiazioni che provocano danni al DNA delle cellule

Purtroppo i farmaci e le radiazioni uccidono anche cellule normali quali quelle del midollo osseo, le cellule epiteliali ed i follicoli piliferi: questo provoca una serie di effetti collaterali (nausea, vomito, perdita dei capelli, anemia...) che si manifestano durante il trattamento