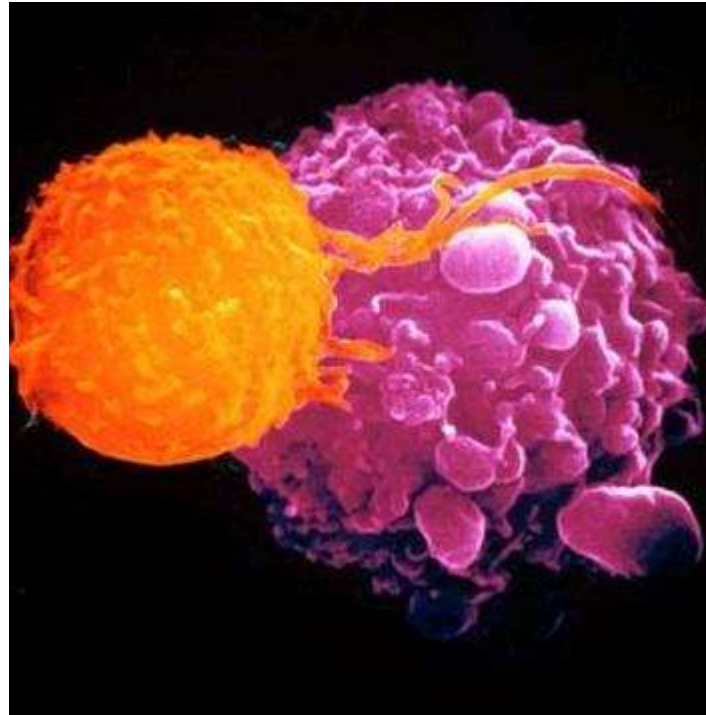
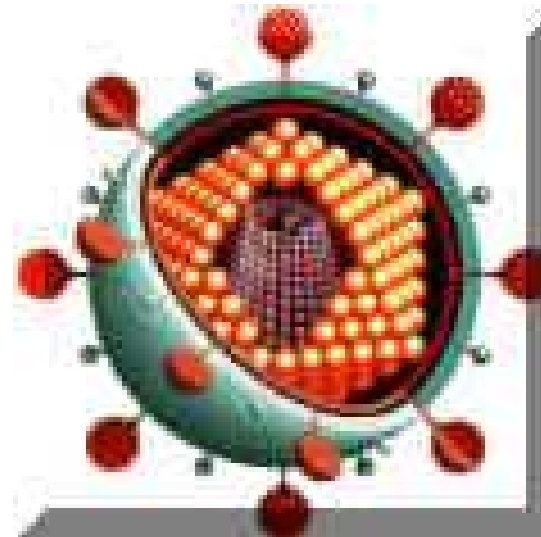
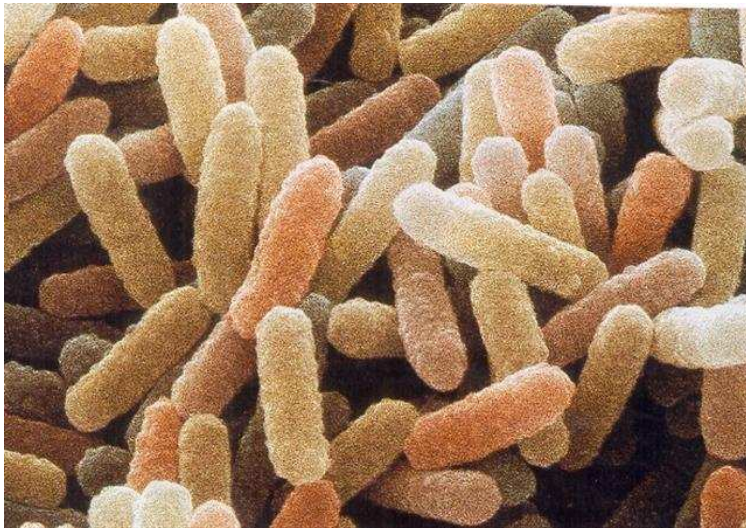


L'IMMUNITA'



Ogni giorno un esercito di batteri, virus e funghi ostili si affolla sulla nostra cute e sulle nostre mucose, invadendo il nostro organismo: eppure ci manteniamo sorprendentemente per lo più in buona salute



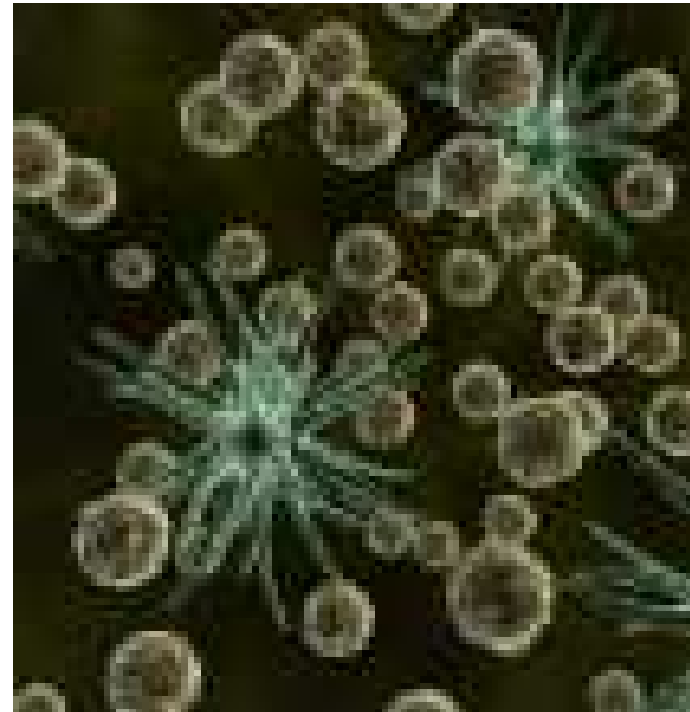
I difensori dell'organismo contro questi agenti patogeni sono suddivisi in due sistemi.

SISTEMA DI DIFESA ASPECIFICO

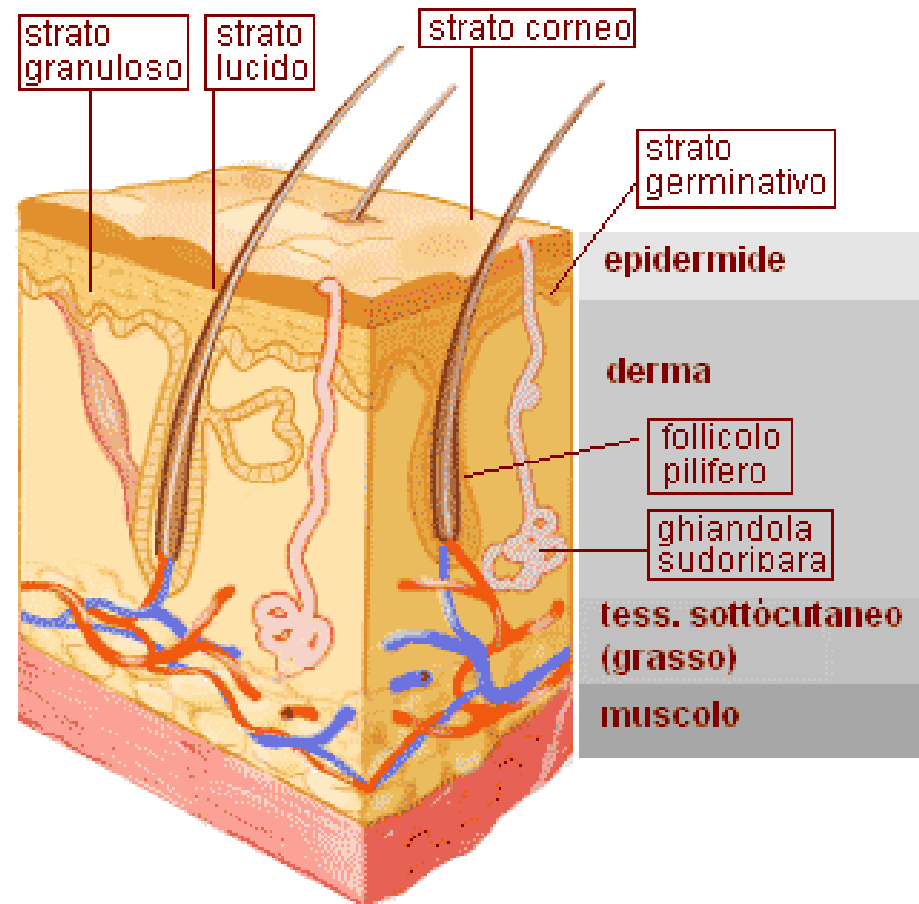
SISTEMA DI DIFESA SPECIFICO

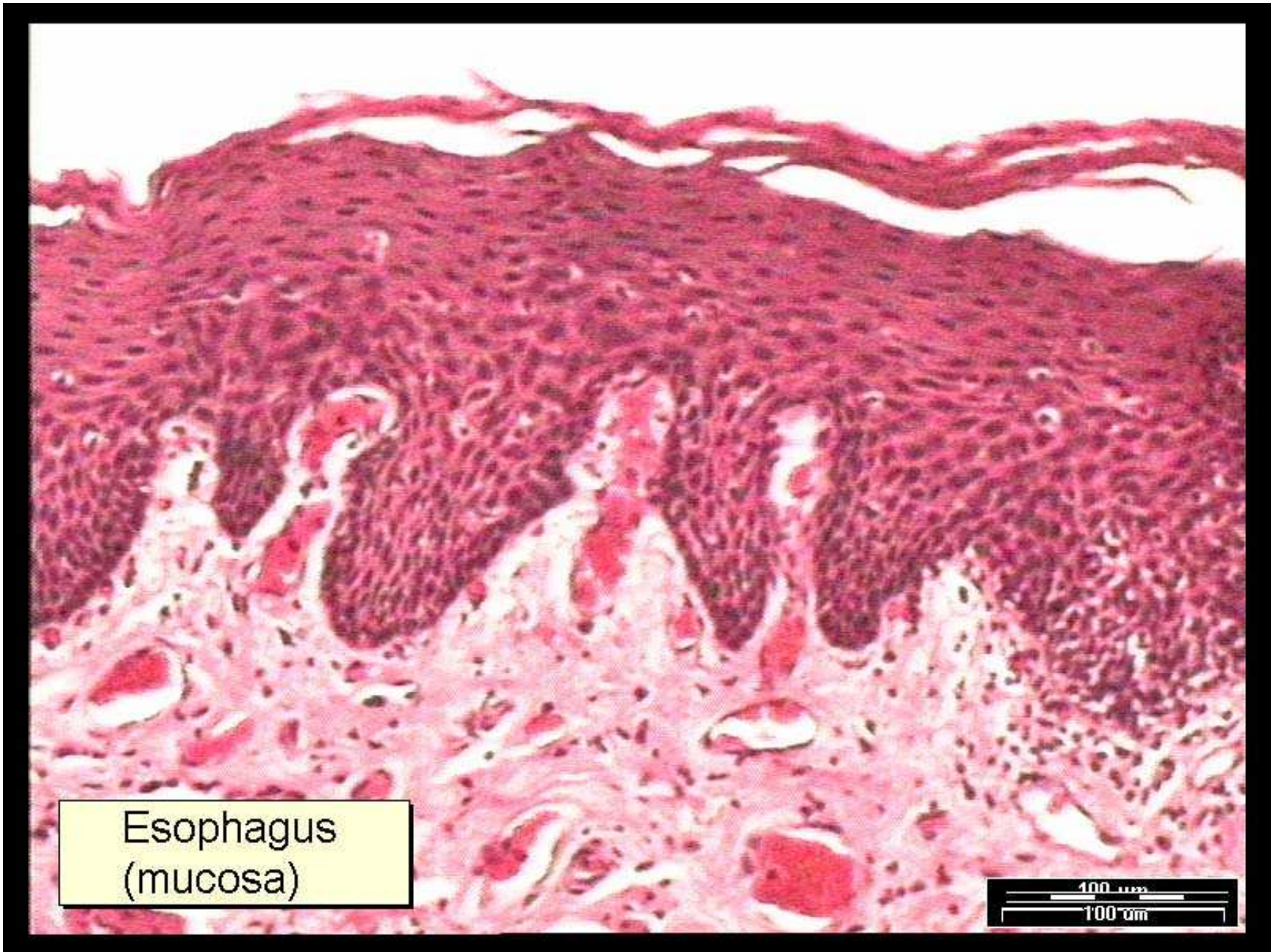
SISTEMA DI DIFESA ASPECIFICO

Per difese aspecifiche si intendono comunemente le barriere meccaniche che ricoprono la superficie corporea , le cellule, le sostanze chimiche che agiscono in prima linea per proteggere l'organismo dagli agenti patogeni



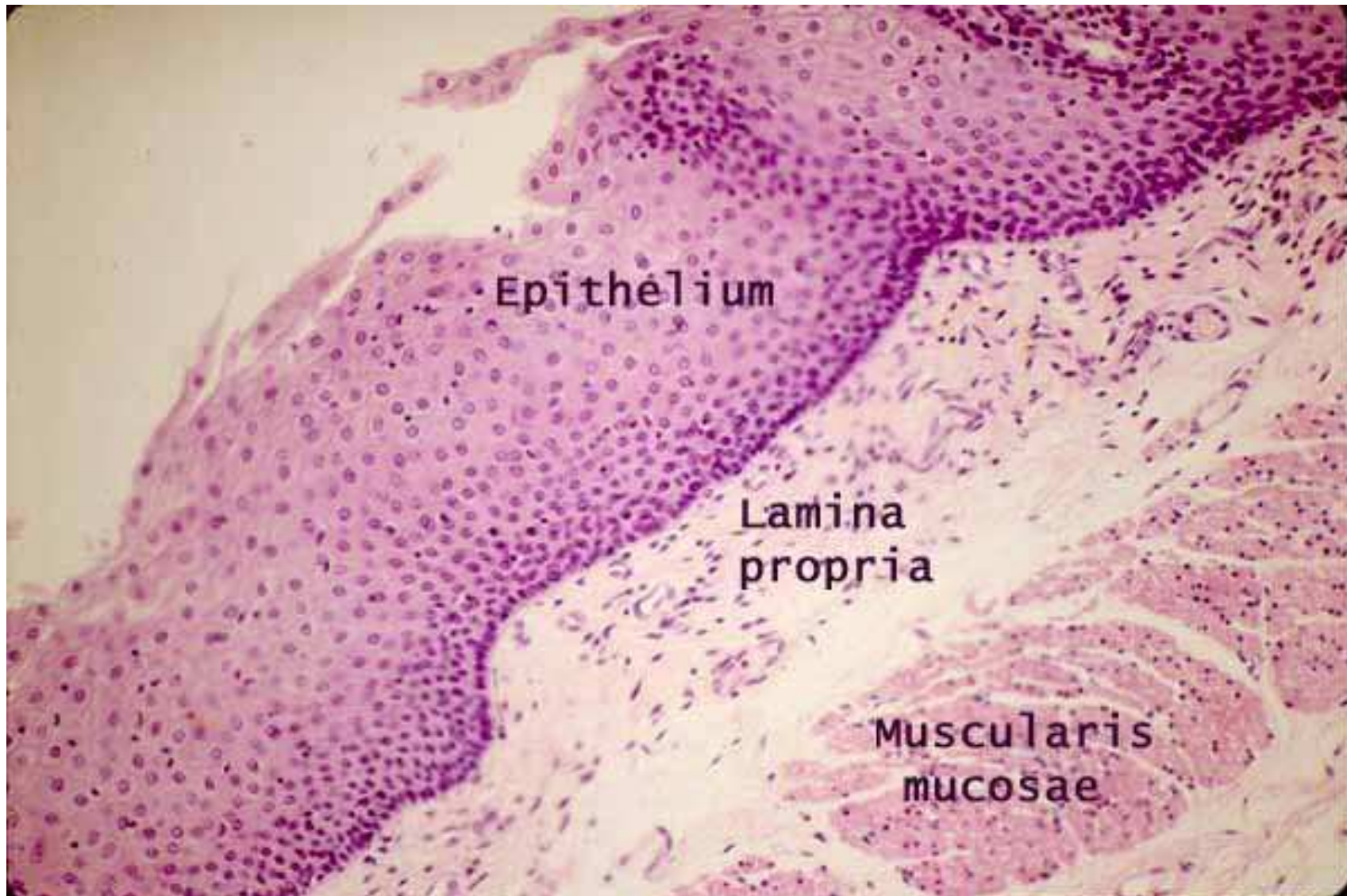
La prima barriera nei confronti delle aggressioni esterne è costituita dalla **pelle** e dalle **mucose, logicamente integre**. Se un agente patogeno riesce a superarle la prima difesa è la risposta aspecifica di cellule fagocitarie, interferone e sistema del complemento che attaccano qualsiasi aggressore esterno provocando generalmente la lisi (distruzione) della cellula batterica o proteggendo le cellule ancora sane dall'attacco di virus e batteri.





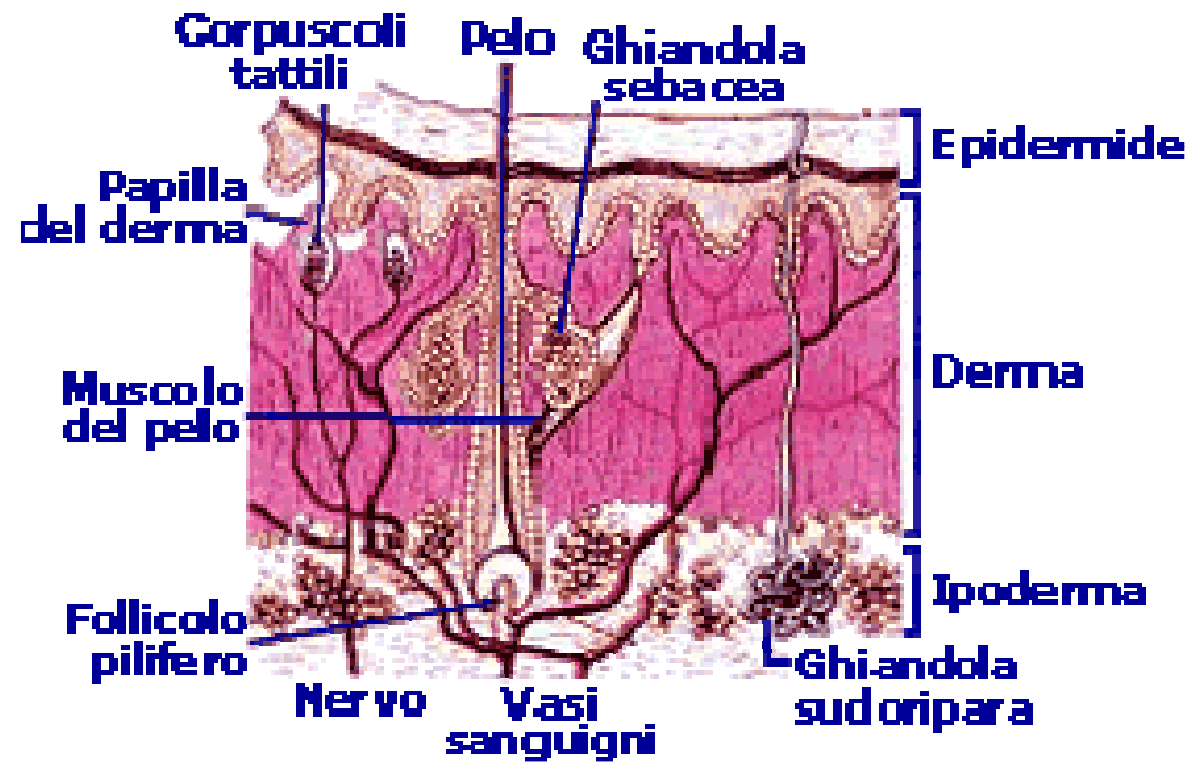
Esophagus
(mucosa)

100 μm
100 μm



Le membrane mucose tappezzano tutte le cavità che comunicano con l'esterno (tubo digerente, vie respiratorie, vie urinarie e genitali)

Le membrane biologiche, oltre a costituire una barriera fisica, producono varie sostanze, ad azione protettiva

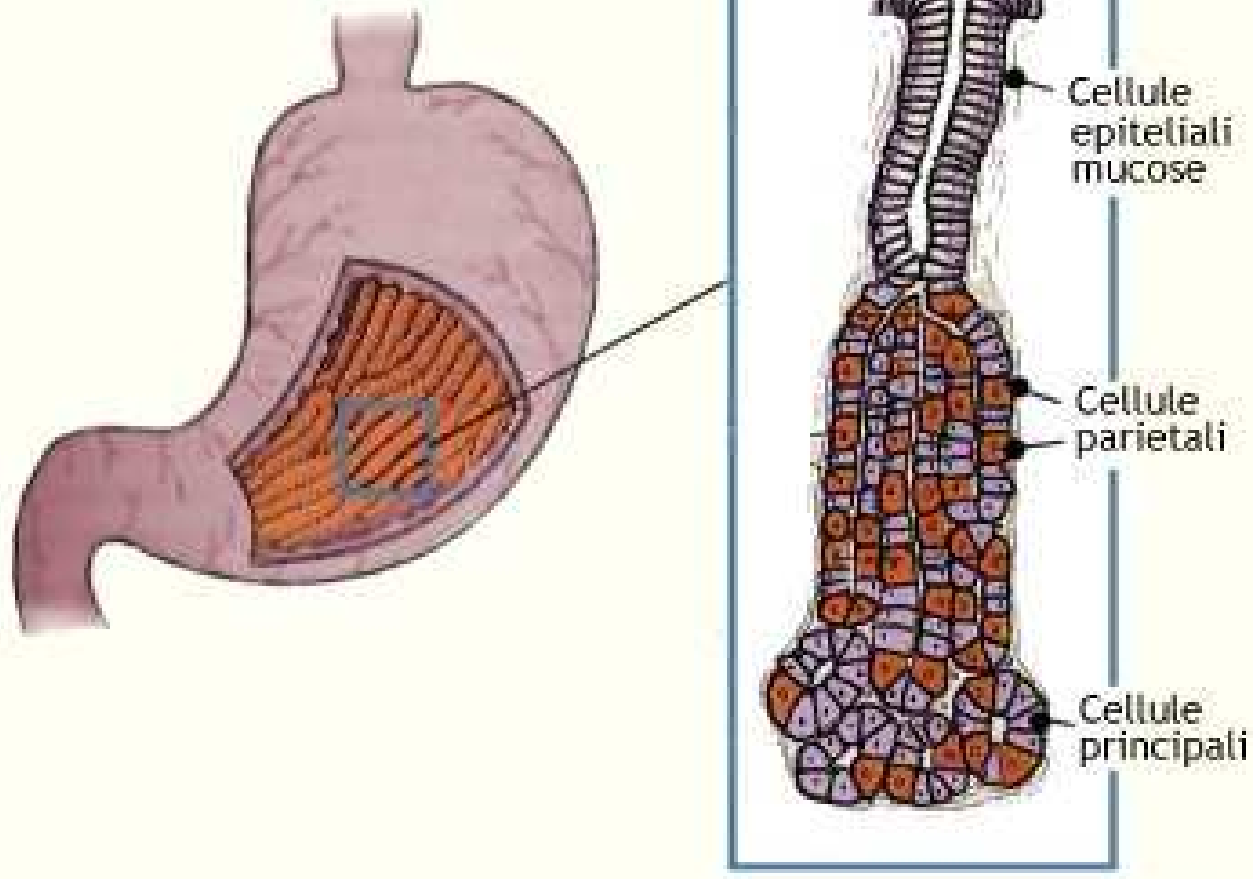


Il pH acido dei sieri cutanei inibisce la crescita batterica ; alcune sostanze presenti nel sebo sono poi tossiche per i batteri.



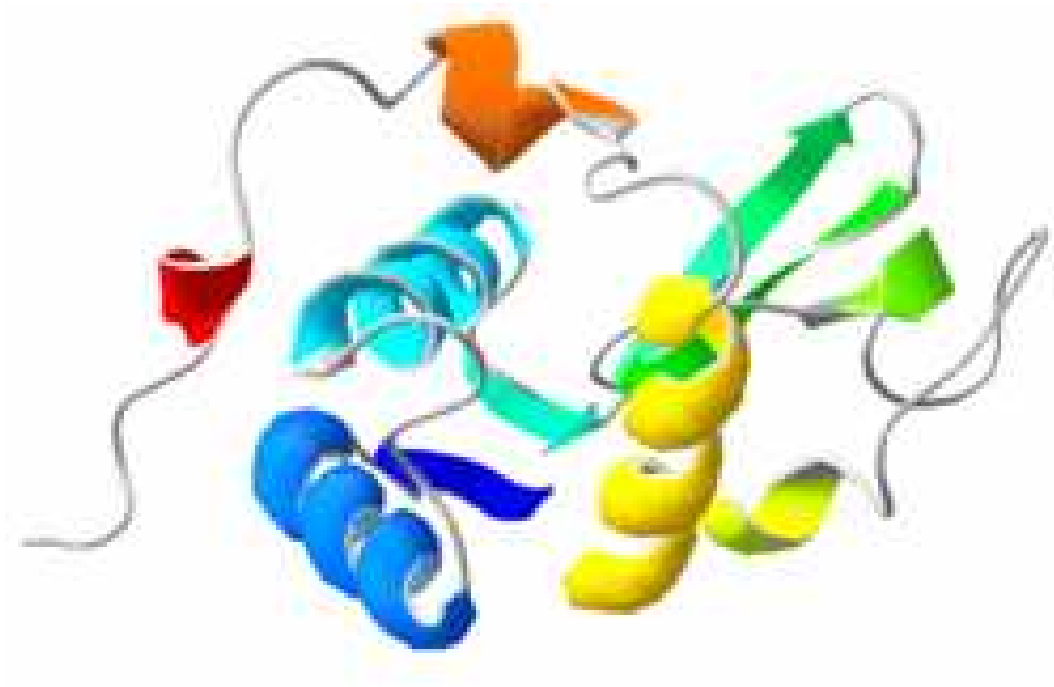
Anche le secrezioni vaginali presentano pH acido

La parete gastrica



L'acido cloridrico e gli enzimi secreti dalla mucosa gastrica per la digestione delle proteine , uccidono i batteri patogeni

La saliva e le lacrime contengono il LISOZIMA, un enzima che uccide i batteri

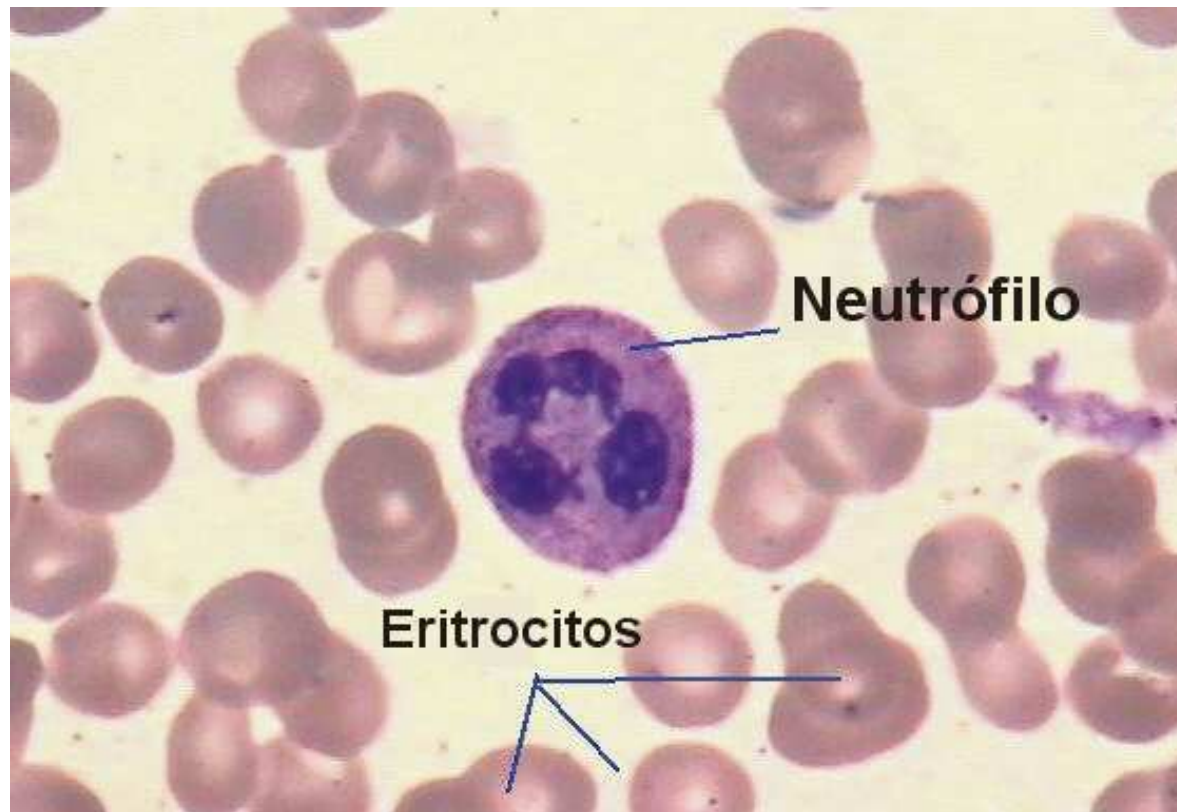


Il MUCO vischioso intrappola la maggior parte dei batteri che entrano nel tubo digerente e nelle vie respiratorie

Alcune mucose possiedono poi delle strutture come ciglia e peli atte a bloccare gli invasori



L'organismo utilizza un numero elevatissimo di cellule e di sostanze chimiche per la difesa



Gli agenti patogeni che riescono ad attraversare le barriere meccaniche sono aggrediti dai FAGOCITI, cioè dai MACROFAGI o dai NEUTROFILI

Quando il macrofago trova una particella estranea, la aggredisce e si unisce ad essa. L'ingestione si realizza attraverso pseudopodi che inglobano la particella e la incorporano al citoplasma nel fagosoma, un vacuolo che si fonde poi con un lisosoma; il contenuto viene così frammentato e digerito (**Ingestione**).



Le cellule NATURAL KILLER o NK sono un particolare gruppo di cellule che lisano e distruggono cellule cancerogene e cellule infettate da virus, prima che possano diffondersi nel corpo.

Le NK agiscono in modo aspecifico riconoscendo degli zuccheri presenti sulla membrana. Esse non sono fagociti ma si attaccano alla membrana cellulare della cellula bersaglio, rilasciano delle sostanze particolari che in breve tempo disintegrano membrana e nucleo della cellula aggredita.



LA RISPOSTA INFIAMMATORIA

Essa può essere considerata una seconda linea di difesa aspecifica e si innesca ogni volta che i tessuti subiscono un'aggressione da parte di agenti chimici, fisici e biologici.

I 5 segni dell'infiammazione sono:

DOLORE

ROSSORE

CALORE

GONFIORE

FUNCTIO LAESA

rubor: arrossamento dovuto all'aumento di sangue nell'area

tumor: rigonfiamento dovuto all'edema

calor: aumento della temperatura in seguito all'iperemia e ad un aumento del metabolismo cellulare

dolor: dolore per alterazioni biochimiche locali

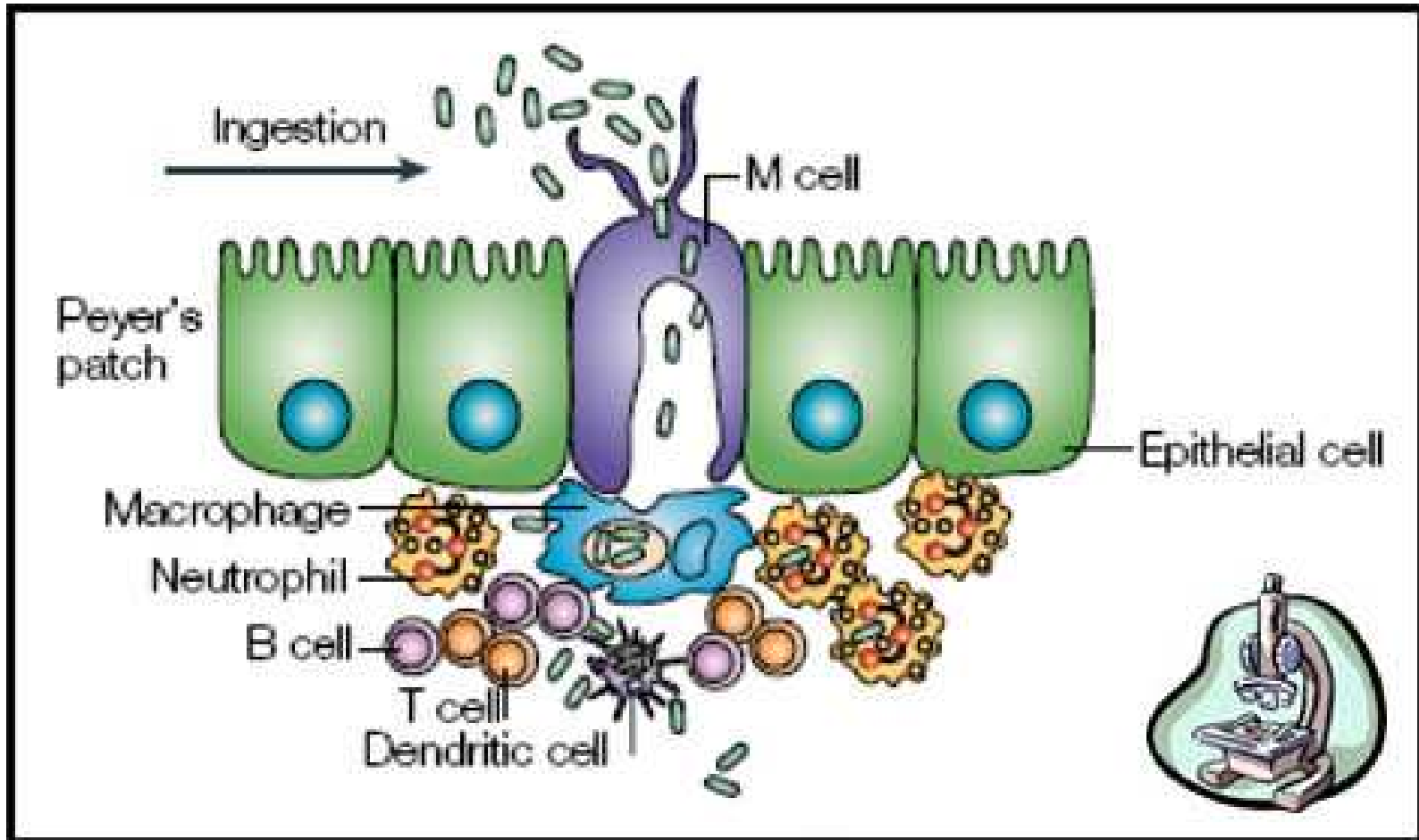
functio laesa: inibizione della funzionalità dell'area colpita (specie se si tratta di un'articolazione) a causa del dolore e degli squilibri indotti dai meccanismi facilitatori dell'infiammazione (es. edema) sull'integrità delle strutture infiammate.

MECCANISMO DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA

Le cellule danneggiate liberano sostanze chimiche, quali ISTAMINA e CHININE che provocano VASODILATAZIONE nella zona interessata e aumentano la permeabilità dei capillari, stimolando anche i recettori dolorifici; esse attirano anche FAGOCITI e GLOBULI BIANCHI del sangue (CHEMIOTASSI). La dilatazione dei vasi sanguigni aumenta il flusso di sangue nella zona provocando rossore e calore

L'aumento della permeabilità dei capillari permette al plasma di fuoriuscire dal circolo sanguigno e di portarsi nei tessuti circostanti, causando EDEMA (gonfiore).

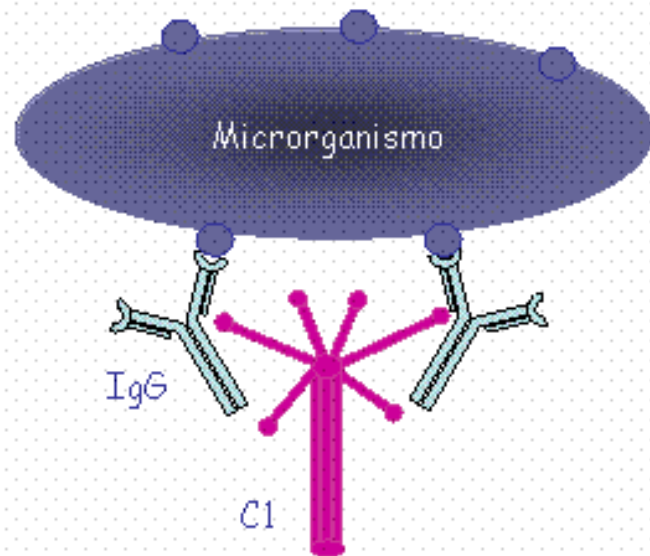
La risposta infiammatoria ostacola la diffusione degli agenti nocivi, elimina i residui cellulari e prepara il fenomeno della riparazione dei tessuti coinvolti. Questo avviene grazie all'azione dei NEUTROFILI, dei MONOCITI e dei MACROFAGI



Il COMPLEMENTO è costituito da un gruppo di circa 20 proteine presenti in forma inattiva nel plasma; quando esso si fissa a cellule estranee, viene attivato, cioè diventa un fattore importante nella lotta contro gli agenti estranei all'organismo

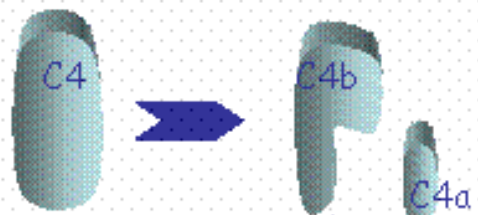
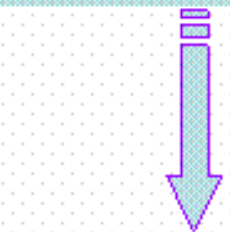
Il sistema del complemento, insieme con gli anticorpi, rappresenta l'elemento essenziale dei meccanismi di difesa umorali contro gli agenti infettivi.

Circa il 90% delle proteine del complemento viene sintetizzato dal fegato mentre il restante 10% viene sintetizzato principalmente dai monociti, macrofagi e fibroblasti

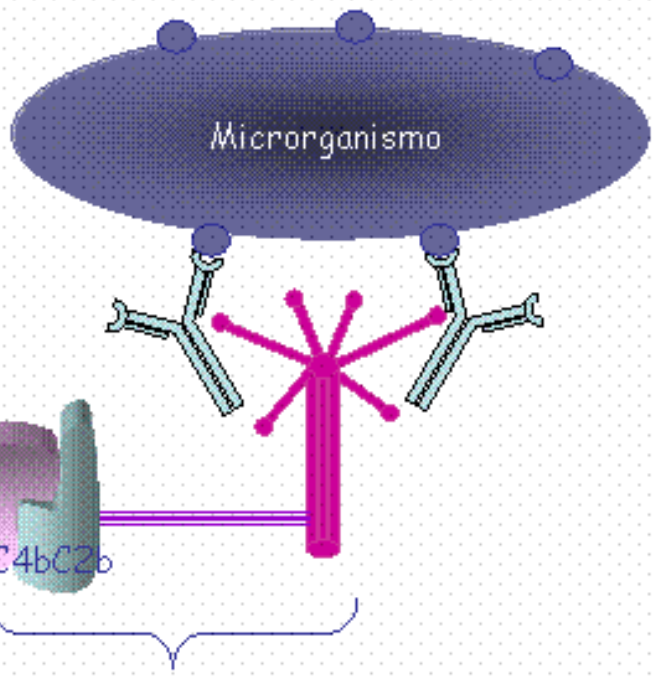


Il C1
si lega agli anticorpi adesi agli antigeni
di superficie di un microorganismo

Il C1 attivato scinde il C4



Il C4b scinde il C2



C3 convertasi

Il complemento può essere attivato direttamente dai microbi, oppure dagli anticorpi attaccati al microbo;.la fissazione del complemento si attua quando le proteine del complemento si legano ad alcuni zuccheri o proteine presenti sulla superficie delle cellule estranee.

In seguito a questa fissazione si formano sulla superficie delle cellule dei pori e lesioni attraverso le quali l'acqua penetra , causando la rottura cellulare.

Il sistema del complemento agisce con un meccanismo a cascata .

Il complemento amplifica anche la risposta infiammatoria, visto che alcune delle sostanze rilasciate durante il processo di attivazione sono vasodilatatrici o chemiotattiche

Anche la **febbre** può essere considerata una risposta dell'organismo all'invasione di agenti estranei.

Negli esseri umani la febbre in genere è dovuta all'alterazione del sistema di termoregolazione presente nell'ipotalamo.

La febbre va considerata come parte dei meccanismi di difesa dell'organismo, in quanto a temperature più elevate della norma viene ostacolata la replicazione dei microorganismi infettanti (specialmente virus).

Non è quindi buona norma ricorrere ai farmaci antipiretici in caso di febbre non elevata (minore di 39 °C).

Tali farmaci infatti agiscono sul centro termoregolatore, quindi sul sintomo, non sulla causa della febbre,

Un esempio di febbre non dovuta invece a modificazioni del sistema termoregolatore è il colpo di calore: l'elevazione della temperatura corporea è dovuta a uno squilibrio tra calore assorbito e calore che è possibile disperdere. Il soggetto è incapace di disperdere il calore nell'ambiente circostante perché questo è eccessivamente caldo/umido



L'interferone è un piccolo composto proteico con un ruolo molto importante nella produzione dell'immunità verso le infezioni virali.

I virus non possedendo organuli cellulari sono costretti per riprodursi ad utilizzare le cellule: sono quindi dei parassiti obbligati. Le cellule infettate dal virus possono comunque difendere le cellule non ancora infettate producendo una sostanza chiamata appunto interferone che “interferisce” con il processo di riproduzione del virus :le molecole di interferone diffondendo attorno alle cellule vicine e non ancora infettate, si legano ai loro recettori di membrana ,bloccando la capacità del virus a moltiplicarsi nelle cellule

LE DIFESE SPECIFICHE:

IL SISTEMA IMMUNITARIO



Il SISTEMA IMMUNITARIO riconosce le molecole estranee e interviene per inattivarle e distruggerle.

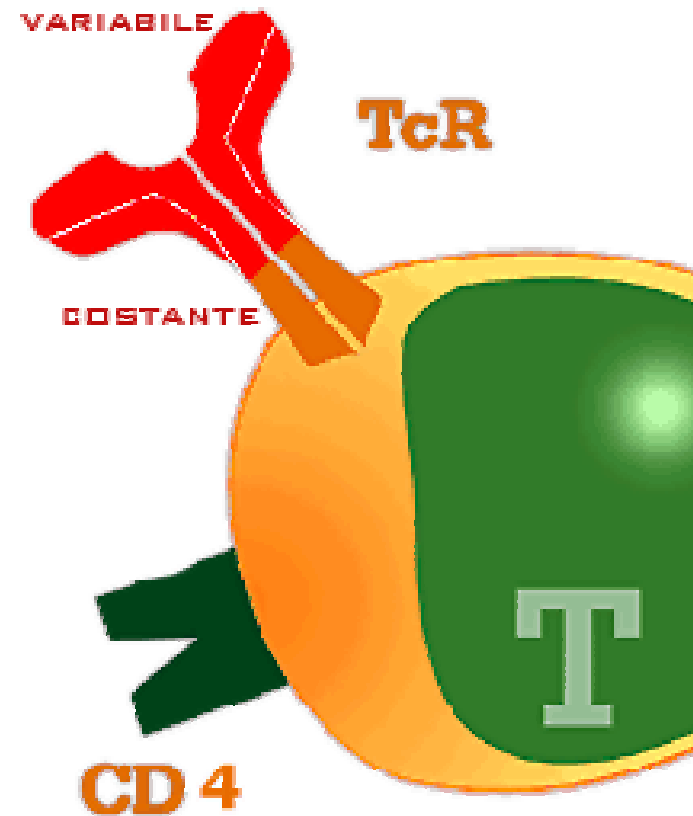
La RISPOSTA IMMUNITARIA è:

Antigene specifica

Sistemica

Ha memoria

Esistono due tipi di immunità che si sovrappongono nella loro azione: l'IMMUNITÀ UMORALE dovuta agli anticorpi e l'IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA, sostenuta dalle cellule del sistema di difesa, principalmente i linfociti



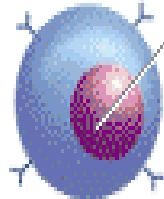
Se l'infezione riesce a superare la barriera dei macrofagi e dei neutrofili, interviene la potente schiera dei **linfociti**, i fautori della difesa specifica, ovvero della difesa mirata alla distruzione del particolare antigene penetrato all'interno del corpo. Ci sono due tipi di difesa specifica:

l'immunità cellulare;

l'immunità umorale.

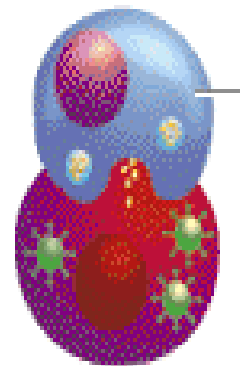
La prima consiste nell'uccidere direttamente le cellule estranee. La seconda, invece, consiste nel produrre proteine (**anticorpi**) che indeboliscano le cellule estranee e che distruggano gli antigeni e le tossine

IMMUNITA' MEDIATA DA CELLULE



Cellula del sistema immunitario: linfocita T-helper

Linfociti T-helper: stimolano la formazione di nuove cellule di linfociti T-killer



Linfocita T-killer: produce molecole capaci di disgregare e neutralizzare le cellule infettate dai patogeni

AGENTE PATOGENO

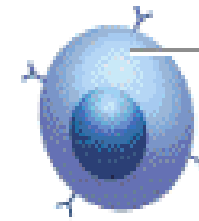


Antigene

Virus
Batteri
Protozoi
Funghi

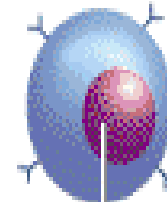
Cellule cancerogene
Cellule di tessuti trapiantati
Cellule infettate da virus

IMMUNITA' UMORALE

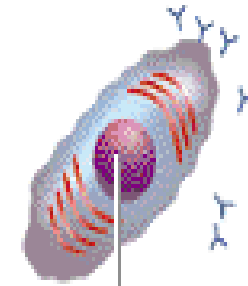


Cellula del sistema immunitario: linfocita B

I linfociti B si differenziano

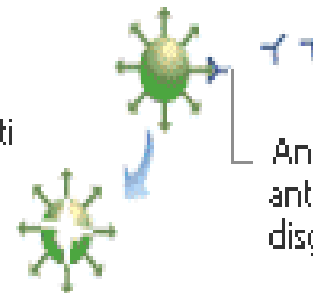


Cellula della memoria: è attivata in successive esposizioni al patogeno



Plasmacellula: in presenza dell'agente patogeno secerne anticorpi

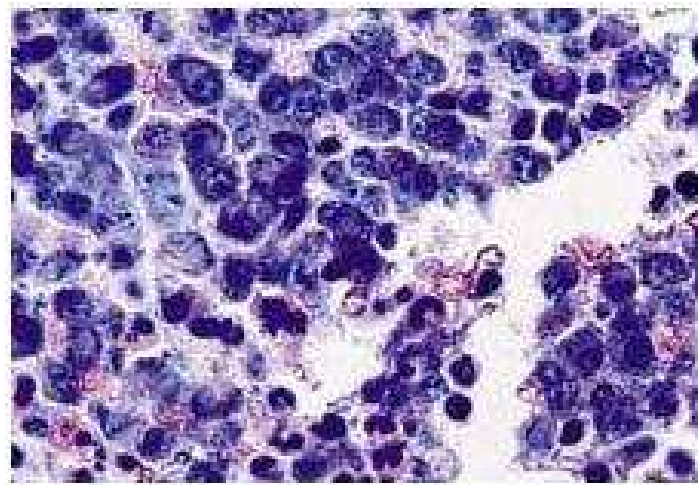
Anticorpi o immunoglobuline

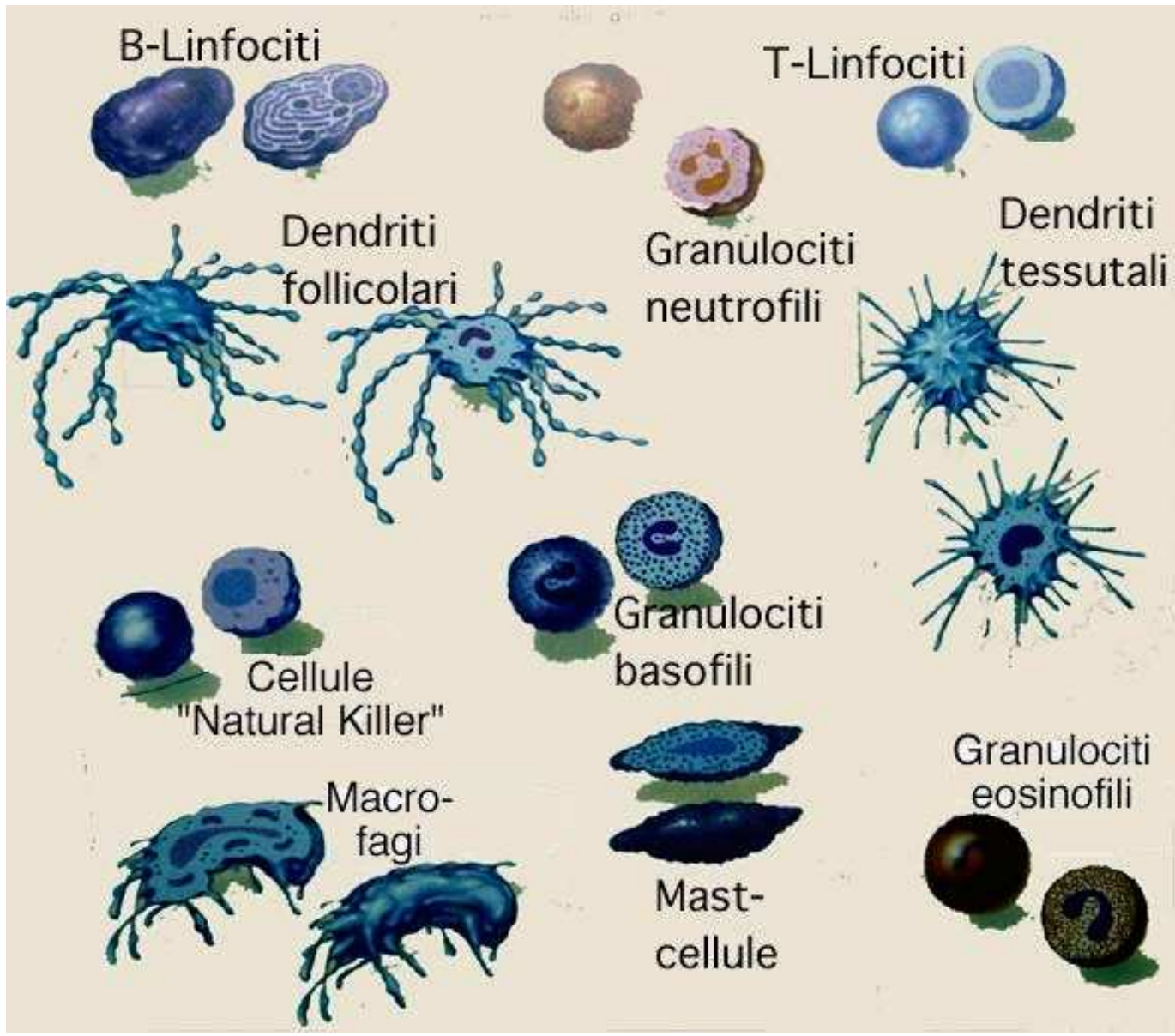


Anticorpi: riconoscono gli antigeni, vi si legano, e disgregano l'agente patogeno

Le principali cellule del sistema immunitario sono i LINFOCITI e i Macrofagi. Esistono due tipi di Linfociti, i LINFOCITI T e i LINFOCITI B

I linfociti B producono anticorpi e sono quindi fondamentali nella risposta umorale; i linfociti T non producono anticorpi ma sostengono l'immunità mediata da cellule





Nell'uomo i linfociti T originano dal midollo delle ossa ma si spostano per la maturazione prima nel timo e poi nella milza; i linfociti B hanno ugual origine e sede di maturazione.

Sia i linfociti T che i B non rimangono nelle sedi di maturazione (dove divengono immunocompetenti) ma si portano negli organi linfatici periferici (linfonodi, tonsille, noduli linfatici presenti nel digerente),

A livello dei linfonodi i linfociti B si localizzano nei follicoli linfatici della corticale e nei cordoni della midollare; i linfociti T si localizzano invece nella regione sotto-corticale.

I linfociti T abbandonano spesso i linfonodi, passando nella linfa e da qui nel sangue, per poi ritornare nei linfonodi.

Attualmente si conoscono diverse popolazioni di linfociti

LINFOCITI T HELPER

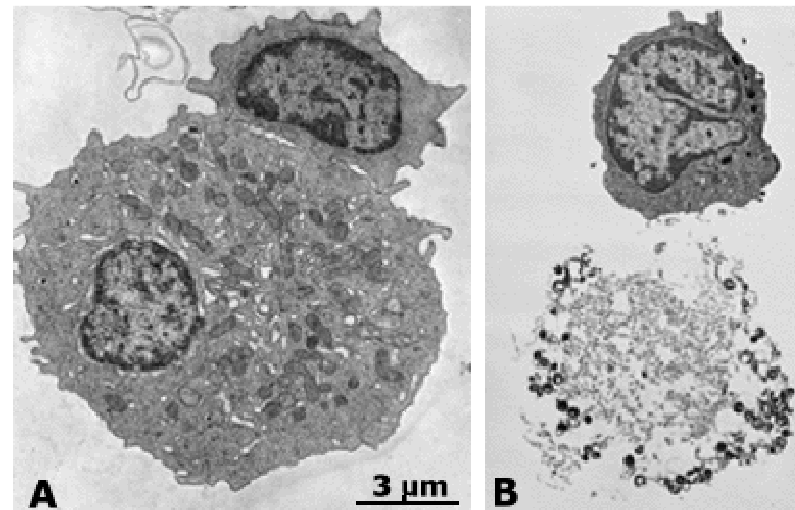
LINFOCITI T SUPPRESSOR

LINFOCITI T CITOTOSSICI

LINFOCITI T KILLER

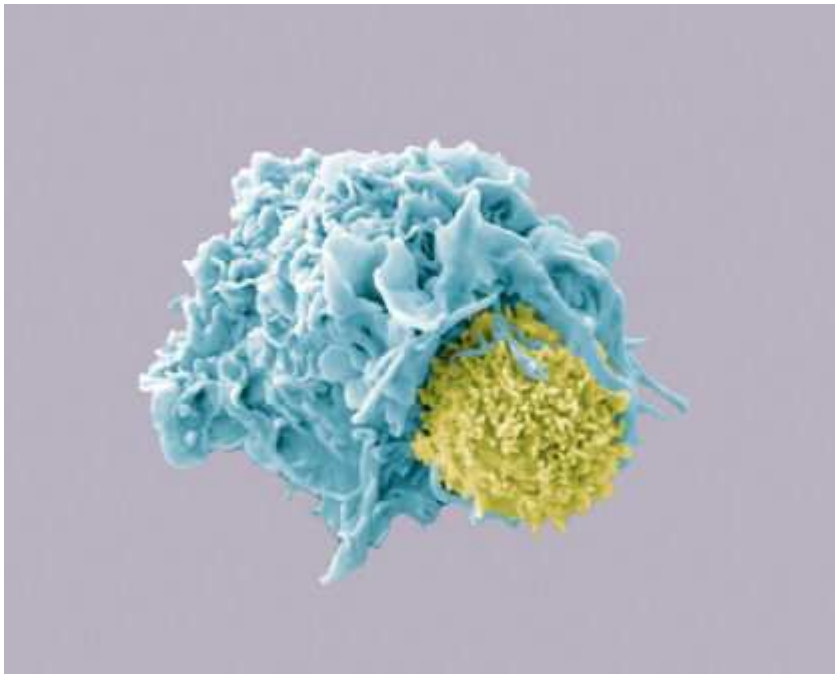
I linfociti T citotossici sono i responsabili dell'immunità cellulare. Utilizzando il riconoscimento della proteina **MHC I** riconoscono se una cellula sia self o not-self.

In quest'ultimo caso, ne bucano la membrana cellulare con una proteina detta perforina, causandone la lisi (rottura) e quindi la morte.



I linfociti T helper sono importantissimi, poiché "richiamano" e attivano gli altri tipi di linfociti. Viaggiano a stretto contatto con i macrofagi. Dopo che un macrofago ha fagocitato e "digerito" una cellula estranea, espone nella sua proteina **MHC II** un "pezzo" del batterio. In questo modo, e attraverso la produzione di una proteina detta **interleuchina 1**, attira il linfocita T helper e gli "passa" l'informazione su che tipo di cellula estranea sia penetrata nell'organismo. Il linfocita T helper produce allora due sostanze, l'**interleuchina 2** e l'**interleuchina 4**, che stimolano la riproduzione rispettivamente dei linfociti T citotossici e dei linfociti B.

Si sa molto poco dei **linfociti T soppressori**.
Probabilmente inibiscono l'azione degli altri linfociti T
e B una volta che l'infezione sia stata debellata



Esiste anche un terzo tipo
di linfociti, i **linfociti
natural killer (NK)**. Essi
sono anche coinvolti
nell'azione di rigetto di
organi trapiantati

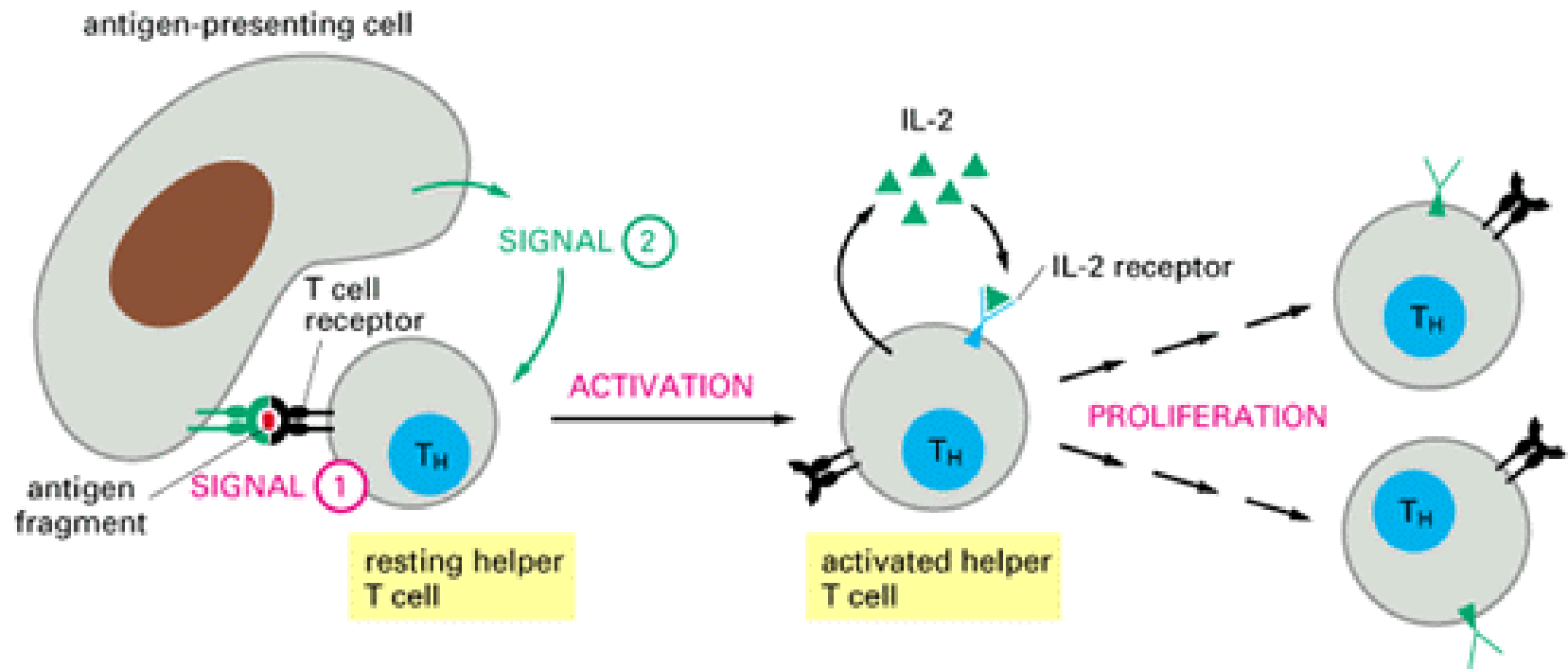
Ma che cos'è un ANTIGENE ?

L'**antigene** è una macromolecola di alto peso molecolare. Viene definita antigene ogni qualsivoglia sostanza non appartenente a un dato organismo(no-self) e in grado di stimolare il sistema immunitario e di provocare una risposta immunitaria.

Le stesse cellule del corpo umano sono ricoperte da numerose molecole di natura proteica che rappresentano antigeni self. Questi antigeni non scatenano la risposta immunitaria perché vengono riconosciuti come “propri” dal sistema immunitario. Essi però non sono riconosciuti come propri da un altro organismo: questo meccanismo è alla base della reazione di rigetto che si verifica nei trapianti d'organo

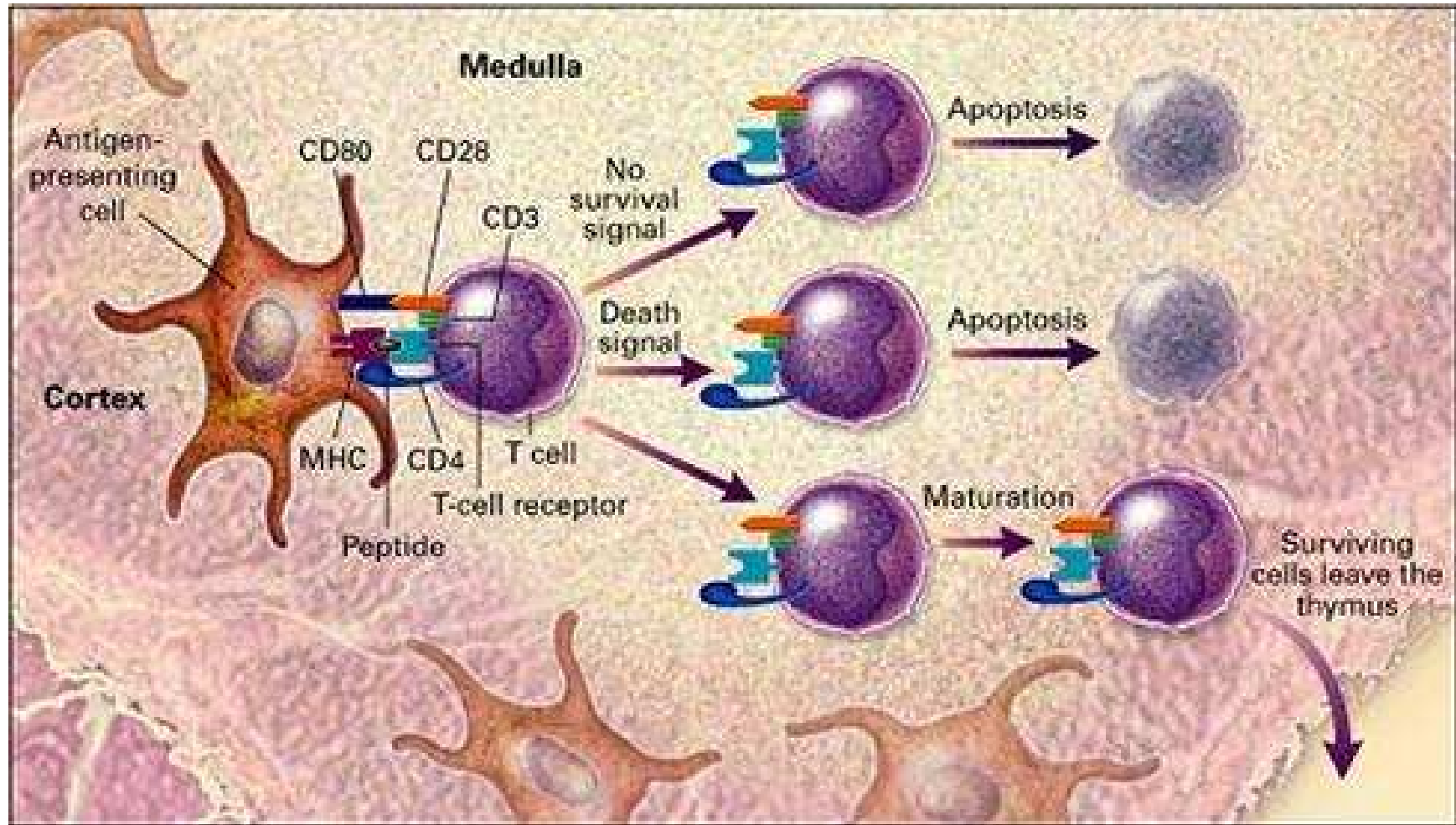
COME AVVIENE LA RISPOSTA IMMUNITARIA CELLULO-MEDIATA

Il macrofago ingloba la particella estranea, antigene, e ne presenta poi un frammento sulla propria superficie cellulare (processazione dell'antigene). I macrofagi inoltre iniziano a liberare delle sostanze chiamate monochine, che giocano un ruolo importante nella risposta immunitaria. La proteina dell'antigene viene riconosciuta da un linfocita T helper che porta i recettori per quello stesso antigene.



Il linfocita T helper si lega così al macrofago e alla proteina antigenica così presentata; il linfocita T helper a sua volta produce delle particolari sostanze chimiche, dette linfocine che attirano nella zona altri tipi di linfociti , come i T citotossici e i B, oltre ad altri globuli bianchi, come i neutrofili.

La risposta immunitaria così aumenta e alla fine gli antigeni vengono sopraffatti dagli elementi immunitari che agiscono contro di loro.

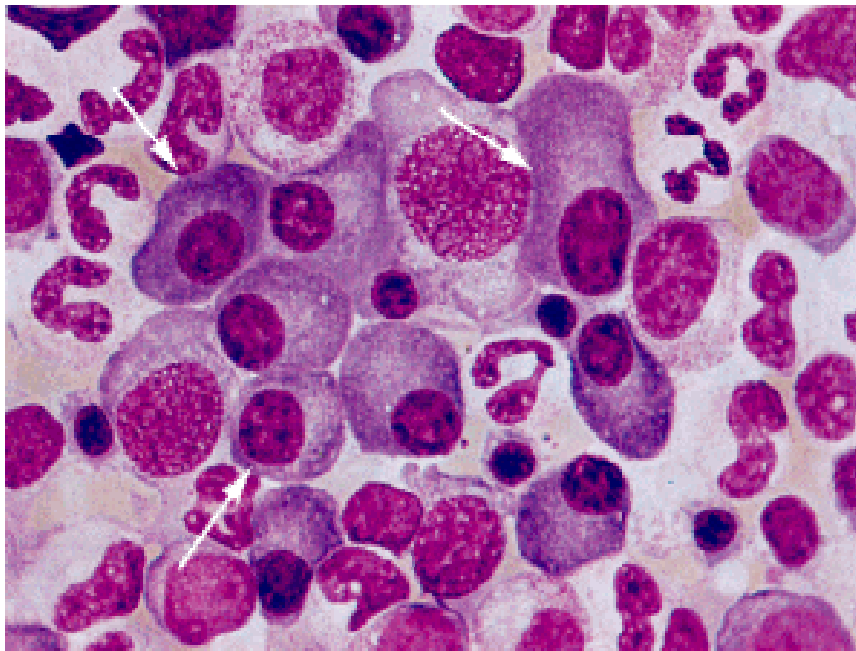


La maggior parte delle cellule ingaggiate a combattere durante una risposta immunitaria muore entro pochi giorni; tuttavia alcuni elementi rimangono e si trasformano in **CELLULE MEMORIA**.

Esse daranno vita in un secondo tempo alla risposta immunitaria secondaria

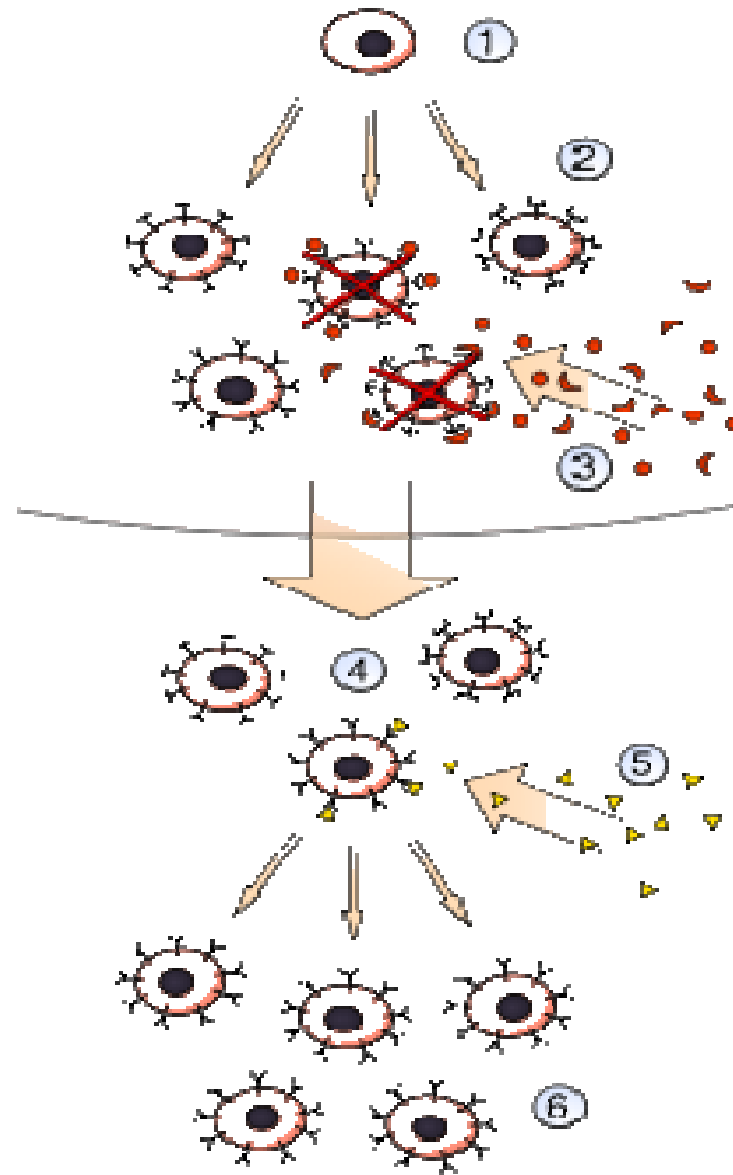


I LINFOCITI B agiscono indirettamente nel fenomeno dell'IMMUNITA' UMORALE; i linfociti B attivati si trasformano in PLASMACELLE che secernono ANTICORPI nel sangue. Gli anticorpi si formano dal reticolo endoplasmatico della cellule

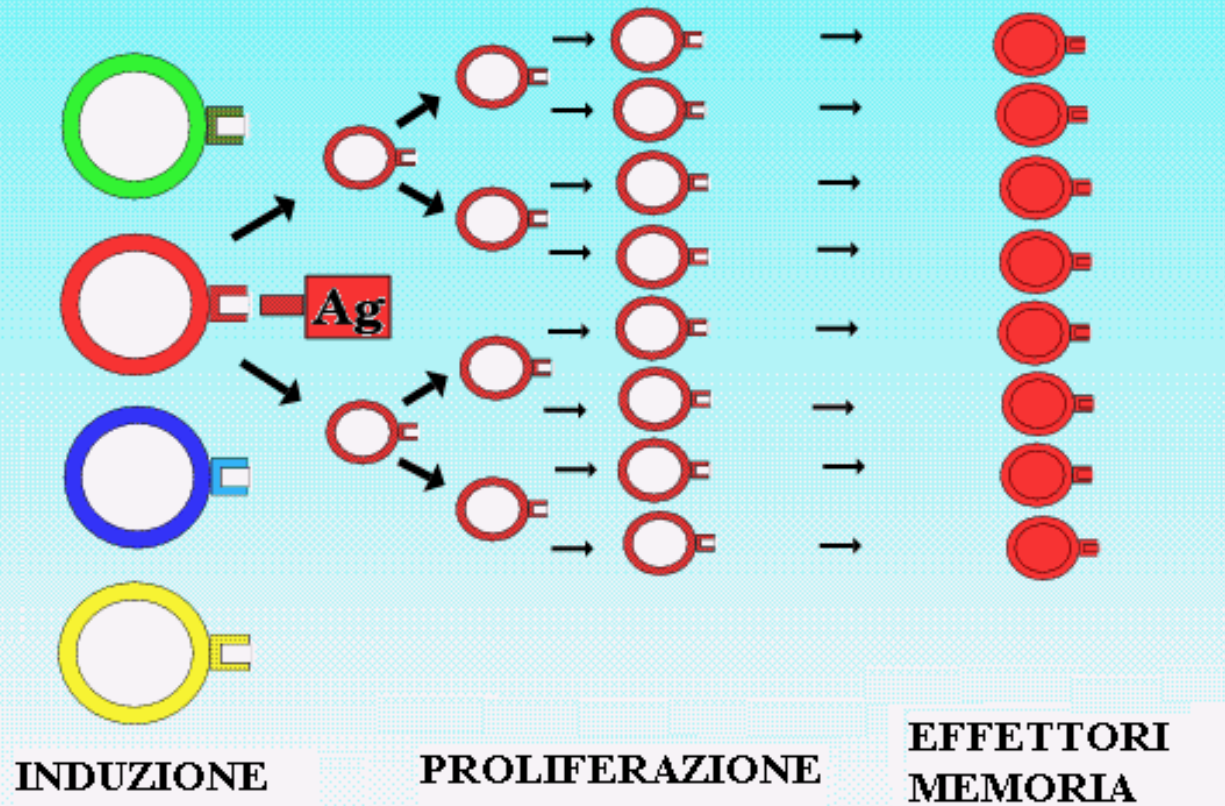


Plasmacellule in uno striscio di sangue

Il linfocita B immunocompetente ma non ancora maturo è stimolato a completare il suo sviluppo in linfocita B maturo quando un antigene si lega ai suoi recettori di membrana. Questo legame sensibilizza ossia attiva il linfocita a mettere in atto la **SELEZIONE CLONALE**



SELEZIONE CLONALE



Il linfocita B comincia a ingrandirsi, poi a moltiplicarsi rapidamente, per formare una progenie di cellule tutte esattamente uguali al linfocita stesso e con gli stessi recettori antigene specifici.

La risultante famiglia di cellule identiche al capostipite è denominata CLONE; esse divengono plasmacellule e producono anticorpi (RISPOSTA PRIMARIA).

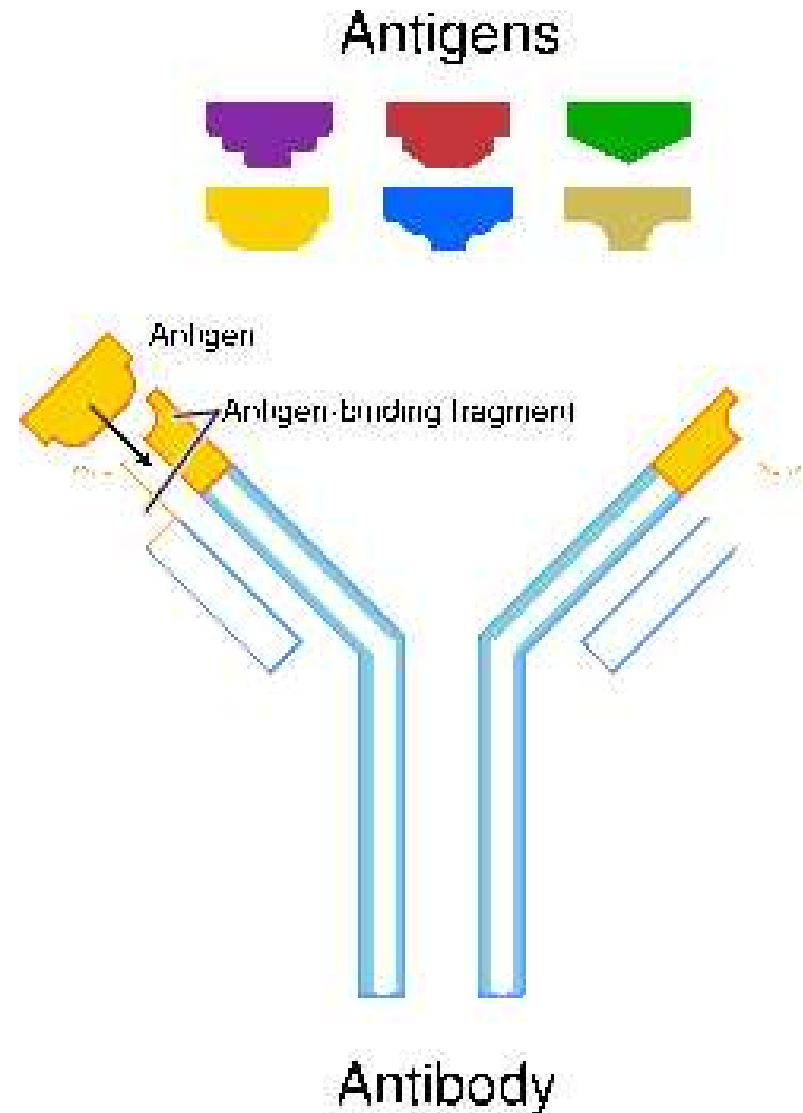
Le cellule che non sono diventate plasmacellule diventano cellule della memoria a lunga vita, in grado di riconoscere velocemente lo stesso antigene se ne vengono ancora a contatto (RISPOSTA SECONDARIA)

TEORIA DELLA SELEZIONE CLONALE

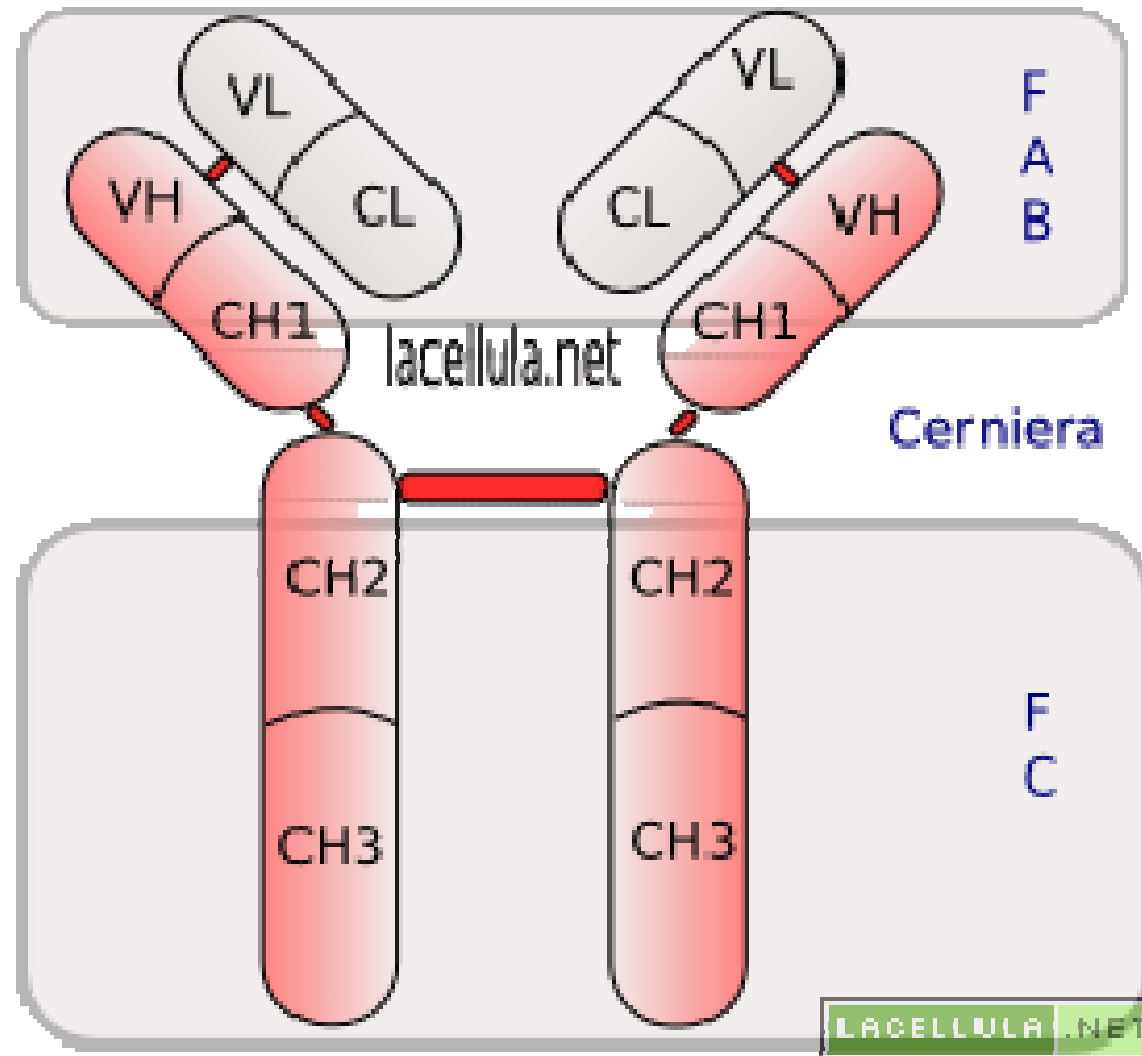
Cellule “B” attive: agiscono immediatamente per combattere le infezioni rilasciando anticorpi che durano solo poche ore o giorni.

Cellule memoria: non agiscono immediatamente ma si preservano nell’organismo per prevenire eventuali infezioni successive alla prima; queste cellule possono rimanere nell’organismo per periodi di tempo molto lunghi, il che si traduce in immunità a tale antigene

Gli **anticorpi** sono delle proteine di struttura molto simile all'MHC. Tutti gli anticorpi sono formati da quattro catene di polipeptidi, due più lunghe dette catene pesanti e due più corte dette catene leggere. La maggior parte di queste proteine è costante in ogni tipo di anticorpo; vi è però all'estremità delle quattro catene una parte che varia da tipo di anticorpo a tipo di anticorpo, e che fa sì che quel tipo di anticorpo sia attivo contro un solo tipo di antigene



Struttura di una immunoglobulina



Si ha immunit' attiva quando i linfociti B incontrano l-antigene e producono anticorpi contro di essi.

L-immunita- attiva puo- venire acquisita naturalmente nel corso di infezioni batteriche e virali, oppure acquisita artificialmente con l-uso dei vaccini

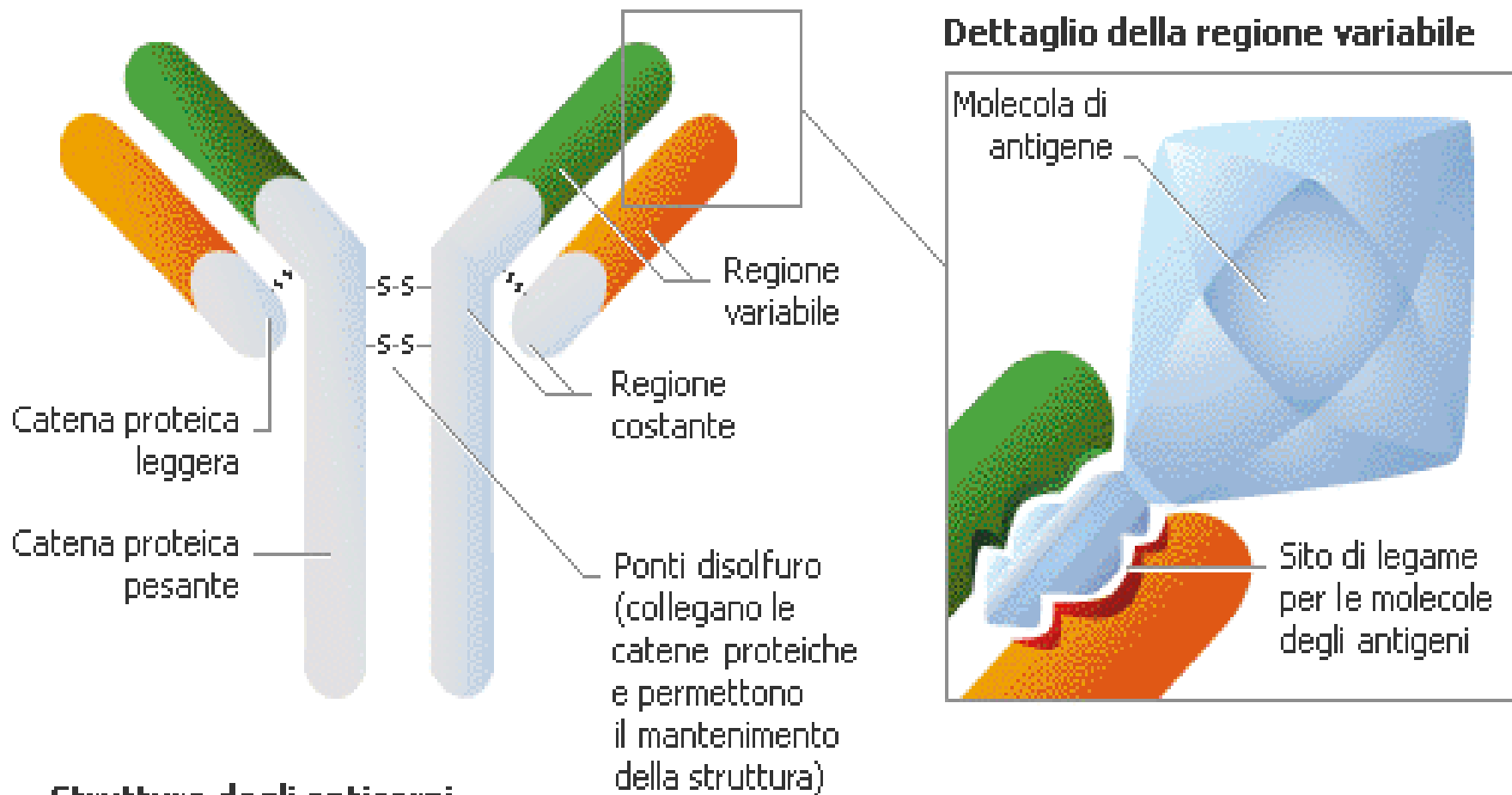


I vaccini possono essere costituiti sia da microrganismi (virus o batteri) vivi ma attenuati ed incapaci, nell'individuo sano, di causare malattia, o microrganismi inattivati (uccisi); recenti progressi hanno anche consentito di allestire vaccini costituiti soltanto da componenti dei virus o dei batteri. Alcuni vaccini si somministrano per bocca altri mediante iniezioni. I moderni vaccini non causano che lievi reazioni ed un modesto fastidio in rari casi.

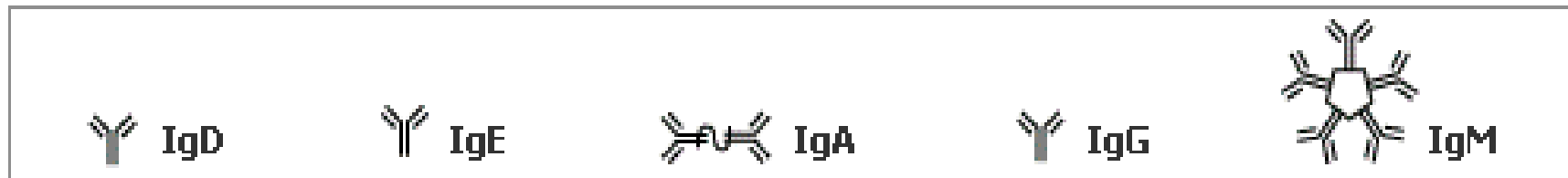
L'immunità passiva è il trasferimento di anticorpi dall'individuo che li ha prodotti ad un altro individuo. Questo può essere fatto con un'iniezione di siero prelevato da un individuo immunizzato

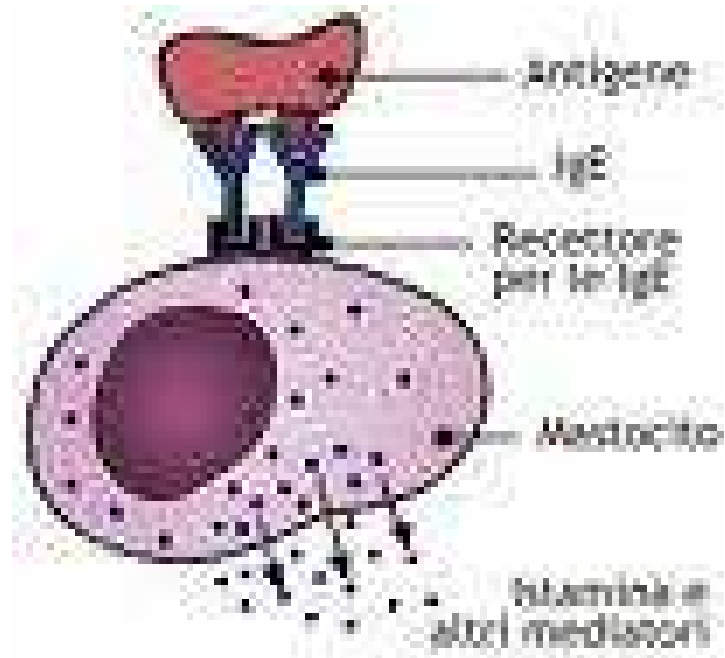
Gli anticorpi si possono raggruppare in cinque classi distinte IgM, IgG, IgA, IgE o IgD, pur avendo una stessa struttura di base

.



Struttura degli anticorpi

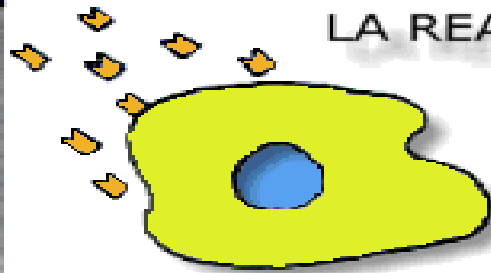




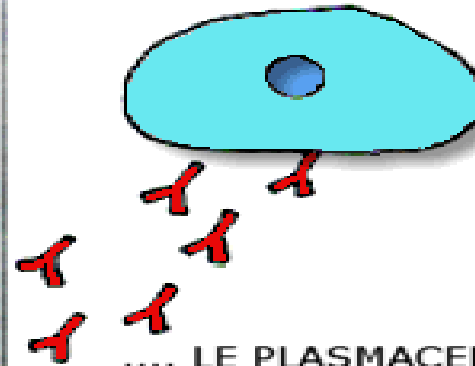
Le allergie sono risposte immunitarie esagerate.

causate da particolari anticorpi (reagine o IgE) nei confronti di sostanze abitualmente innocue come ad esempio pollini.

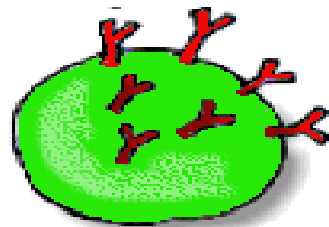
LA REAZIONE ALLERGICA



LE MOLECOLE DEGLI ALLERGENI VENGONO A CONTATTO CON I LINFOCITI B, CHE SI RIPRODUCONO E FORMANO LE PLASMACELLE



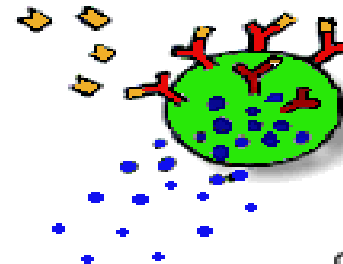
.... LE PLASMACELLE PRODUCONO ANTICORPI DETTI IMMUNOGLOBULINE IgE



.... CHE SI LEGANO A SPECIALI GLOBULI BIANCHI DETTI MASTOCITI TRAMITE IL FRAMMENTO FC, LASCIANDO LIBERI I SITI DI LEGAME PER L'ANTIGENE

AD UNA SUCCESSIVA ESPOSIZIONE ALL'ANTIGENE:

LE MOLECOLE DELL'ALLERGENE SI LEGANO ALLE IgE PRESENTI SULLA SUPERFICIE DEI MASTOCITI



.... CHE RILASCIANO NEI TESSUTI DIVERSE SOSTANZE CHIMICHE TRA CUI L'ISTAMINA (AGENTE INFIAMMATORIO RESPONSABILE DELLA MAGGIOR PARTE DEI SINTOMI ALLERGICI)

Le allergie sono caratterizzate da una risposta infiammatoria agli [allergeni](#); locale o sistemica. I sintomi locali tipici sono:

Naso: rigonfiamento delle mucose nasali starnuti e scolo liquido ([rinite allergica](#)).

Occhi: [arrossamento](#) e [prurito](#) della [congiuntiva](#) ([congiuntivite allergica](#)). Quasi costantemente è un fenomeno di accompagnamento della rinite allergica.

Vie aeree inferiori: irritazione, broncocostrizione, attacchi d'[asma](#).

Pelle: [dermatite allergica](#) come [eczemi](#), [orticaria](#), [neurodermite](#) (parzialmente) e [dermatite da contatto](#)

Si definisce **malattia autoimmunitaria** (o **malattia autoimmune**) una condizione patologica provocata da una reazione immunitaria diretta contro costituenti propri dell'organismo, che vengono "scambiati" per agenti esterni pericolosi



lupus eritematoso

La modificazione dei meccanismi di riconoscimento cellulare, che normalmente permettono all'organismo di distinguere il "sé" dal "non sé", ossia gli elementi a esso appartenenti rispetto a quelli a esso estranei, determina una produzione di anticorpi che possono colpire singoli organi o innescare malattie sistemiche, cioè danneggiare intere funzioni dell'individuo



MALATTIE AUTOIMMUNI

ARTRITE REUMATOIDE

**LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO**

SCLEROSI MULTIPLA

MORBO DI CROHN

MORBO CELIACO

DIABETE

Denominatore comune delle patologie autoimmuni è uno stato infiammatorio cronico del tessuto colpito..Ogni cellula del nostro corpo può essere aggredita da auto-anticorpi; i diversi nomi delle malattie autoimmunitarie dipendono da quale organo o tessuto sia stato colpito



Nel diabete (di tipo 1, o giovanile) improvvisamente i linfociti B si mettono a produrre anticorpi anti cellule beta delle isole di Langherans del pancreas, che sono le cellule che producono l'insulina, uccidendole e rendendo il soggetto intollerante allo zucchero. Nella sclerosi multipla si sviluppano auto-anticorpi contro la mielina, una molecola grassa e bianca che riveste le fibre nervose, interrompendo la trasmissione elettrica degli impulsi motori. Nelle tiroiditi autoimmuni il soggetto produce anticorpi contro molecole della tiroide distruggendola o peggio, anticorpi che si "mascherano" da ormoni e la fanno lavorare tanto fino a farla impazzire.

L'artite reumatoide e le malattie degenerative delle cartilagini articolari come l'artrosi sono anch'esse dovute essenzialmente ad auto-anticorpi anti cartilagine sintetizzati per errore