

Immunita' innata: cellule e meccanismi coinvolti

Immunita' innata

- Immunita' innata
 - Prima linea di difesa
 - Seconda linea di difesa

Componenti dell'Immunita' innata

Sistema immunitario innato

```
graph TD; A[Sistema immunitario innato] --> B[Prima linea]; A --> C[Seconda linea]; B --- B1[1) Fattori meccanici]; B --- B2[2) Fattori chimici]; B --- B3[3) Normale flora]; C --- C1[A- cellule]; C --- C2[B- fattori solubili]; C --- C3[C- infiammazione]; C1 --- C1_1[1- Natural killer]; C1 --- C1_2[2- Fagociti];
```

Prima linea

- 1) Fattori meccanici
- 2) Fattori chimici
- 3) Normale flora

Seconda linea

A- cellule

- 1- Natural killer
- 2- Fagociti

B- fattori solubili

C- infiammazione

Prima linea di difesa

- Fattori meccanici
- Fattori chimici
- Normale flora

Fattori meccanici

Cute

Epidermide, costituita da cellule strettamente connesse

Cheratina, una proteina protettiva

Membrane mucose

Cellule ciliate e muco-secernenti: i microbi sono intrappolati nel muco e vengono spazzati via grazie all'azione delle cilia o dei movimenti peristaltici del tratto gastroenterico

Secrezioni delle mucose urogenitali : i microbi vengono portati via dalle secrezioni

Ghiandole

Apparato lacrimale: pulisce l'occhio da eventuali microbi o altre sostanze nocive

Saliva: intrappola ed elimina i microbi

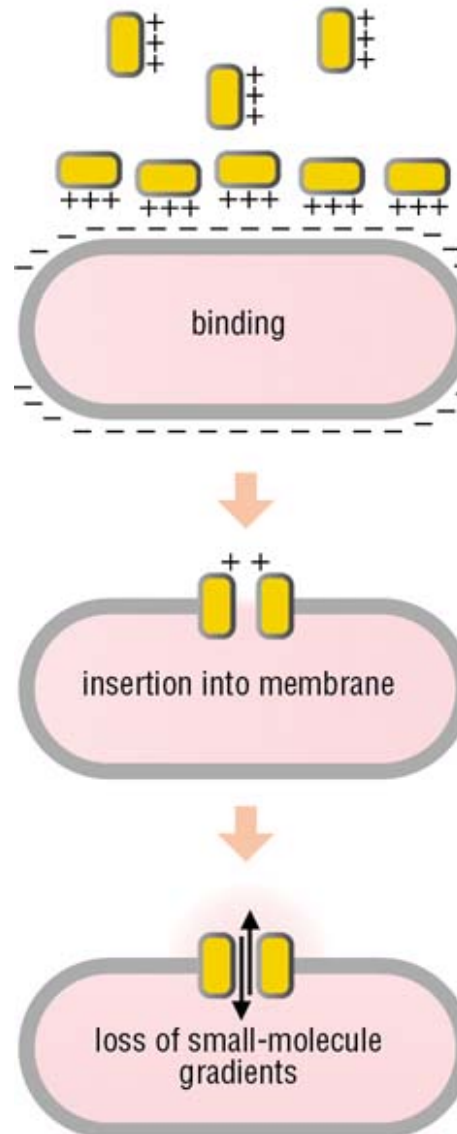
Fattori chimici

- Le ghiandole sebacee della cute producono il sebo, una sostanza ricca di acidi grassi con pH 3-5
- Secrezioni acide gastriche: pH acido (1.2-3)
- Sudore, lacrime, saliva, e fluidi tissutali contengono lisozima e perossidasi
- La Transferrina nel sangue compete con i batteri per il ferro
- I peptidi antibatterici secreti da alcuni epitelii inducono la formazione di pori sulle membrane dei microbi causando la morte di questi
- L'ossido nitrico (NO) inibisce la produzione di ATP da parte dei batteri

Human Antimicrobial Peptides

Family/member	Distribution
α-defensins	
HNP1-4	all present in neutrophils
HD5	Paneth cells of small intestine, airway epithelium, urogenital epithelium
HD6	Paneth cells of small intestine, airway epithelium
β-defensins	
HBD1	lung, other epithelia
HBD2	lung, other epithelia
HBD3	skin keratinocytes, airway epithelium
HBD4	neutrophils, epithelium of testes, stomach, uterus, lung, kidney
HBD5	male reproductive tract
HBD6	male reproductive tract
Cathelicidins	
LL37/hCAP-18	neutrophils, lung epithelium, mast cells, monocytes/macrophages

Meccanismo di azione delle defensine



Normale Flora

- Compete con la flora patogena per il legame all'epitelio e per la disponibilità di nutrienti necessari alla sopravvivenza

Seconda linea di difesa: componenti

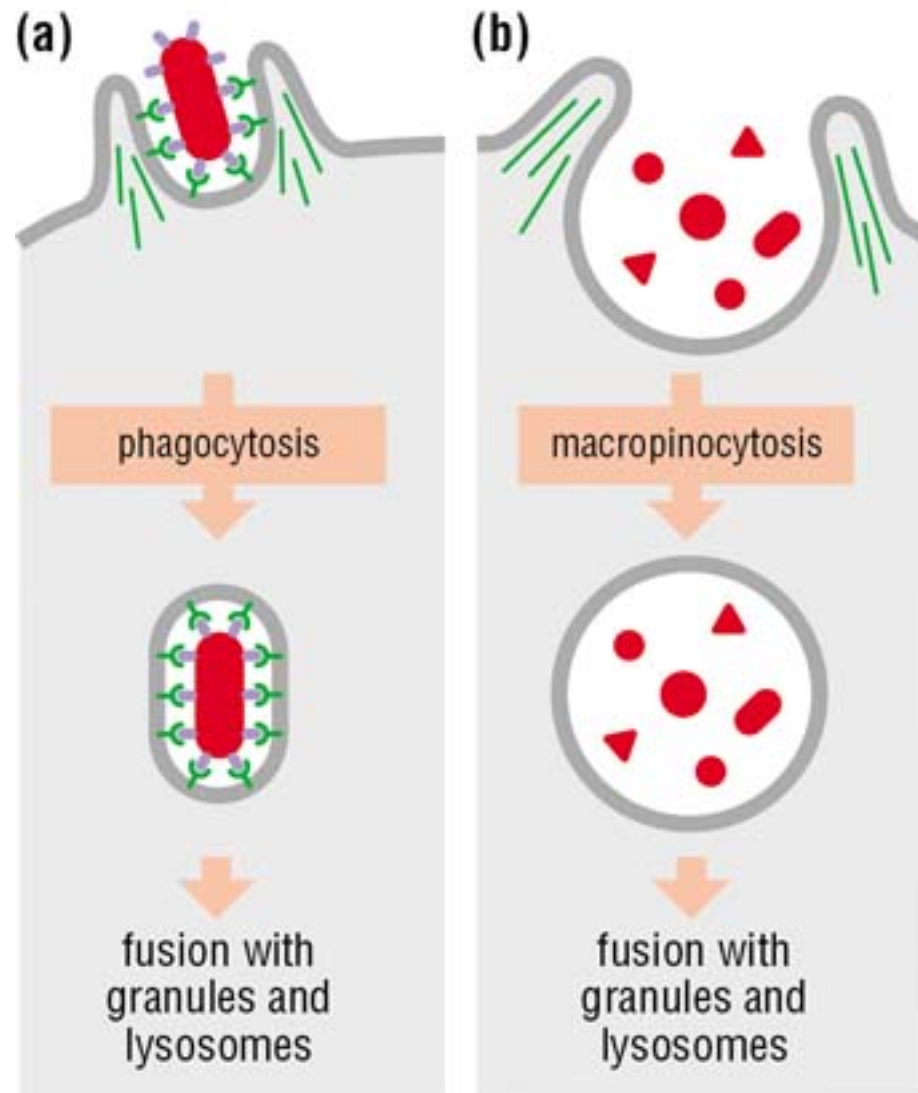
- Cellule
 - Granulociti
 - Monociti/macrofagi
 - Mastociti
 - Cellule dendritiche
 - Cellule Natural Killer (NK)
- Mediatori solubili
 - Citochine
 - Fattori chemioattrattanti (chemochine)
- Componenti del sangue
 - Sistema del Complemento

Seconda linea di difesa: azioni

- Riconoscimento e cattura dei microrganismi (opsonizzazione, fagocitosi, macropinocitosi)
- Uccisione dei microbi
- Induzione della reazione infiammatoria
- Attivazione della risposta di fase acuta
- Attivazione del complemento
- Attivazione di meccanismi antivirali (interferoni, cellule NK)

Fagociti
(Macrofagi
e granulociti
neutrofili)

Cellule
dendritiche



Contents of Neutrophil Granules

Primary (azurophilic) granules

defensins

lysozyme

bacterial-permeability-inducing protein

neutrophil elastase

cathepsin G

proteinase 3

myeloperoxidase

proteoglycans

Secondary (specific) granules

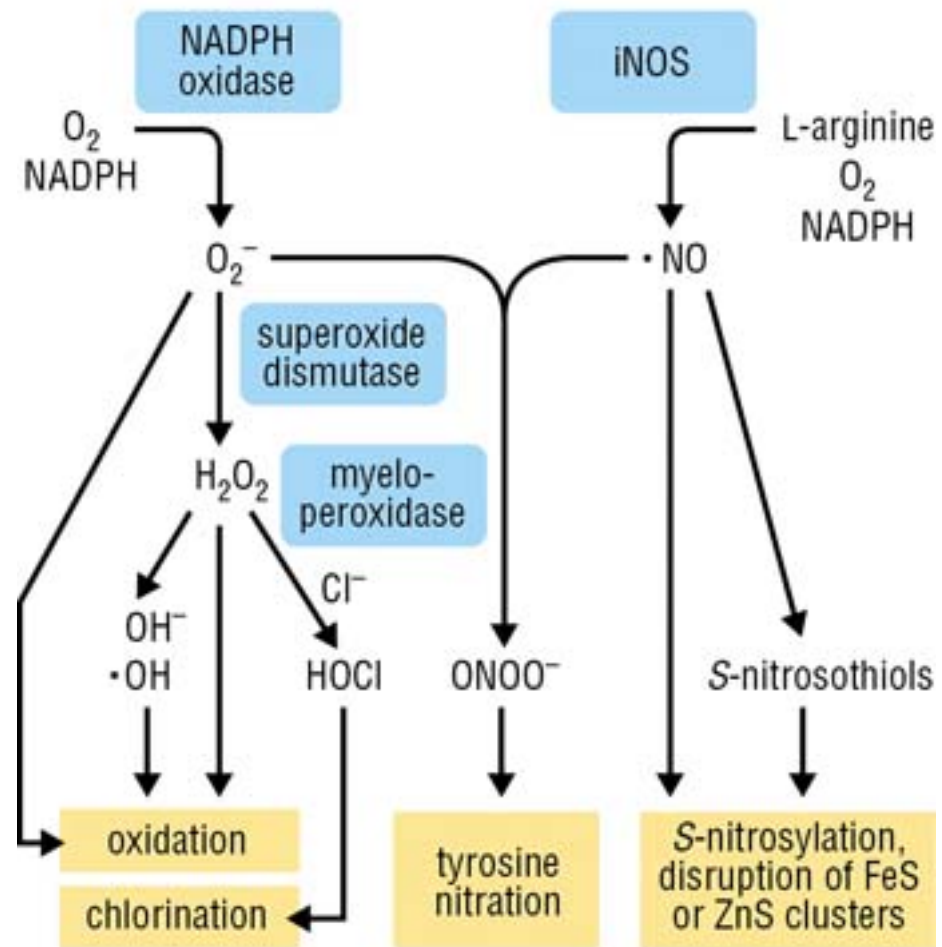
lactoferrin

cathelicidins

transcobalamin II

lysozyme

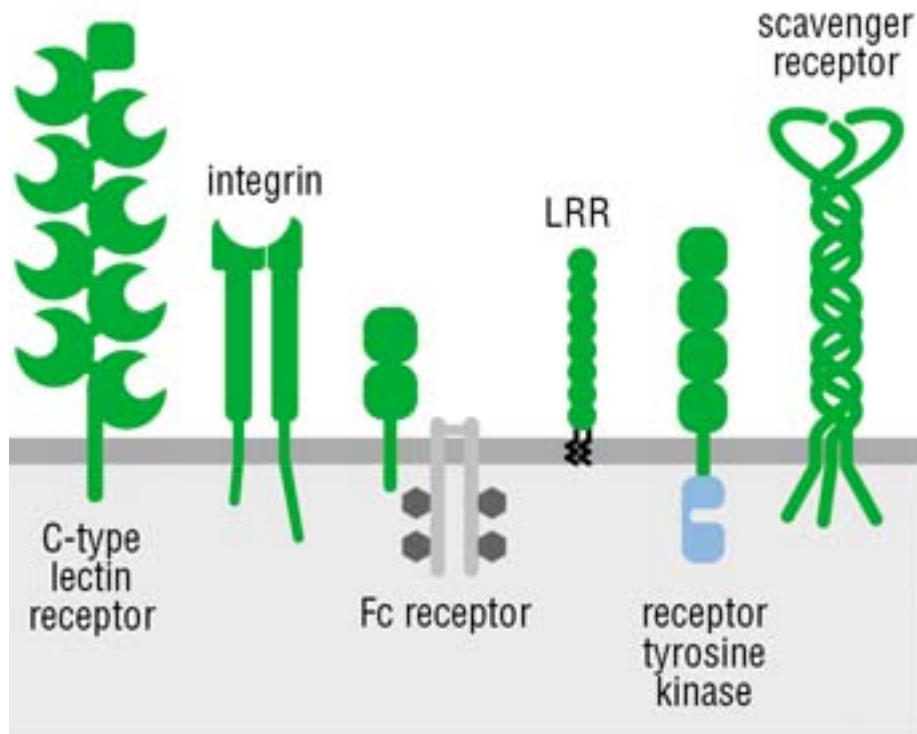
NADPH oxidase components



Fagocitosi

- Neutrofili
- Macrofagi
 - producono citochine
 - possono attivare i linfociti T
 - contribuiscono all'inflammazione

Struttura dei recettori per la fagocitosi



© 1999–2007 New Science Press

- Recettori di tipo lectinico
- Recettori integrinici
- Recettori per la porzione costante delle Ig (Fc)
- Recettori con domini ricchi in leucina (leucine repeat, LR)
- Recettori tirosino-chinasici
- Recettori “spazzino” (scavenger)

INFIAMMAZIONE

È un meccanismo biologico che si attiva in risposta ad un danno tissutale. Ha scopo difensivo e favorisce l'intervento di componenti del Sistema Immunitario nelle sedi in cui si verifica un'intrusione biologica e dà avvio alla ricostruzione del tessuto ed alla riparazione del danno

TIPI DI STIMOLI LESIVI

ESOGENI:

- Fisici (traumi, ustioni)
- Chimici (sostanze tossiche)
- Biologici (parassiti, microrganismi)

ENDOGENI

- Disordini metabolici
- Alterazioni immunitarie

INFIAMMAZIONE

In funzione della durata nel tempo l' infiammazione può essere:

ACUTA: si risolve entro qualche ora o pochi giorni

CRONICA: persiste per settimane o mesi

PROCESSO INFIAMMATORIO

Il processo infiammatorio viene distinto schematicamente in :

- 1) **Angioflogosi**
- 2) **Istoflogosi**

Infiammazione

È caratterizzata da un insieme di manifestazioni che fanno seguito a modificazioni del microcircolo (variazioni di carico o di flusso), aumento della permeabilità dei capillari e della migrazione dei leucociti dall' interno dei vasi all' interstizio.

È caratterizzata dai 5 segni “cardinali” :

- RUBOR (arrossamento) - per la persistente dilatazione del letto vascolare periferico (arteriole, capillari, venule)
- CALOR (calore) - conseguenza dell' aumentato flusso ematico nel microcircolo
- TUMOR (gonfiore)- aumento della permeabilità dell' endotelio e accumulo nell' interstizio di componenti del plasma e di leucociti trasmigrati per diapedesi
- DOLOR (dolore) - più fattori determinano stimolazione dei recettori del dolore nell' area interessata; mediatori flogistici; tensione e compressione tessutale.
- FUNCTIO LESA (compromissione della funzione)- perdita di funzione o inibizione dei movimenti muscolari causata dal dolore e dalla limitazione meccanica conseguente alla tumefazione.

Nel corso di un' infezione, le cellule dell' immunita' innata vengono a contatto con i microbi. Questo causa rilascio di citochine e chemochine.

- rallentamento del flusso ematico
- vasodilatazione
- aumento della permeabilita' vasale
- aumento dell' adesivita' dell' endotelio
- richiamo di leucociti nel sito infiammatorio

Adesione, diapedesi ed extravasazione dei leucociti

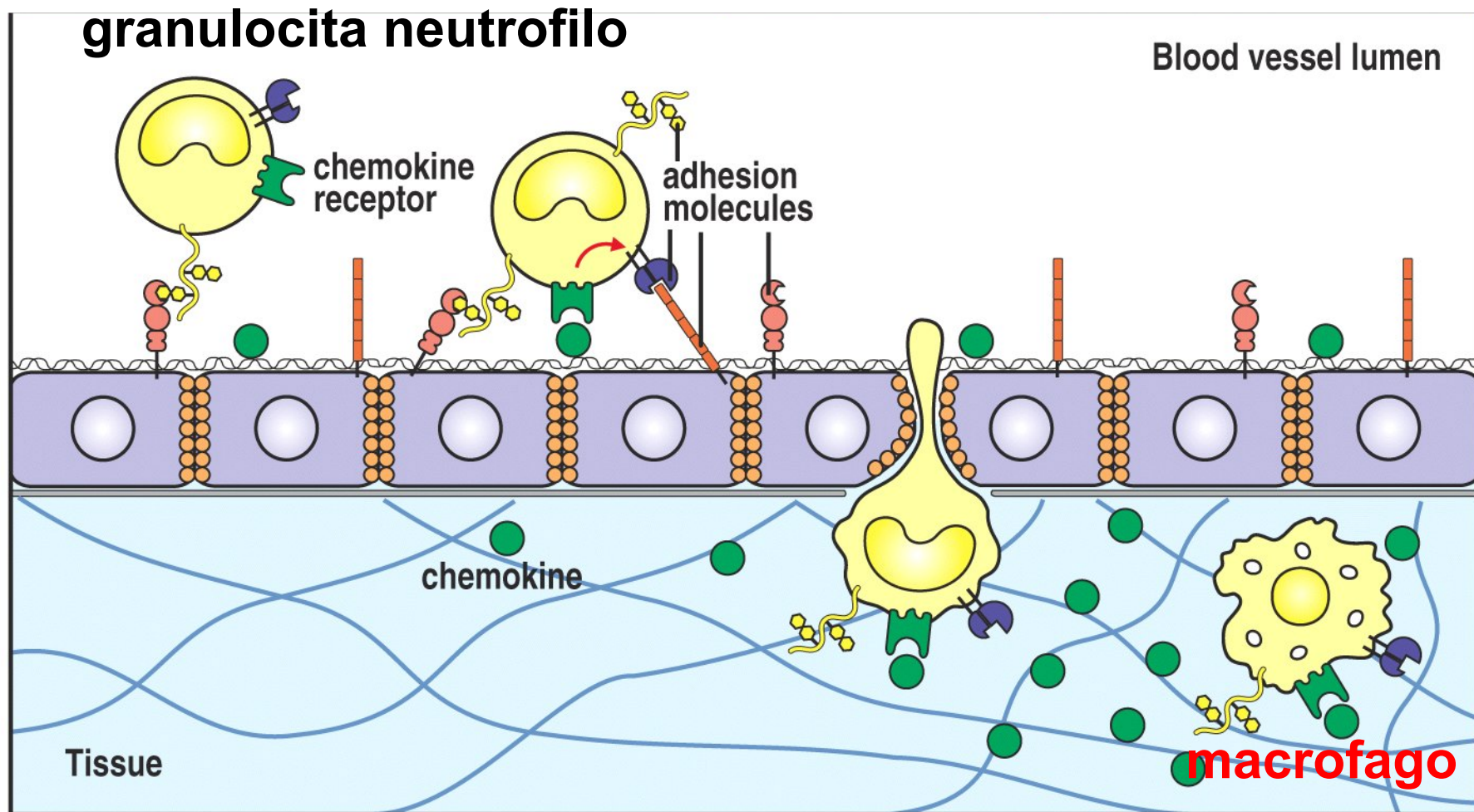


Figure 2-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mediatori dell'infiammazione

- Derivati dal plasma:
 - Complemento, chinine, fattori della coagulazione
 - Molti esistono sotto forma di precursori inattivi e vengono attivati da un taglio proteolitico
- Derivati da cellule:
 - Preformati, sequestrati e rilasciati sotto stimolazione (istamina dei mastociti)
 - Sintetizzati all'occorrenza (prostaglandine, leucotrieni, citochine)

Specifici mediatori

- Amine Vasoattive
 - Istamina: vasodilazione e aumento della permeabilità vascolare; rilasciata dai mastociti, i granulociti basofili, le piastrine in risposta a danno, reazioni immunitarie, frammenti del complemento, citochine (IL-1, IL-8).
 - Serotonina: effetti simili a quelli indotti dall'istamina. Prodotta da mastociti e piastrine

Specifici mediatori

- Proteasi Plasmatiche
 - Sistema della coagulazione
 - Complemento
 - Sistema delle chinine

Sistema della coagulazione

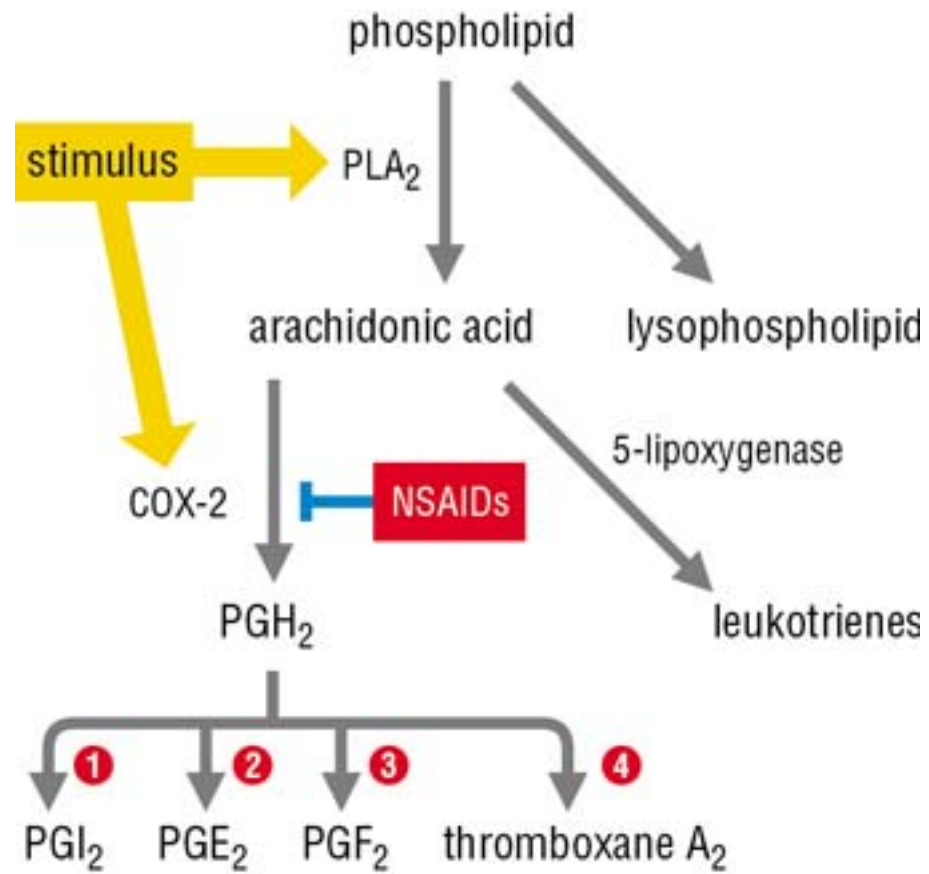
- Cascata di proteasi sieriche
 - Fattore di Hageman (fattore XII)
 - Collagene, membrana basale, piastrine attivate convertono il fattore XII a XIIa (forma attiva)
 - L'attivazione della cascata, attraverso una serie di tappe intermedie, converte il fibrinogeno in fibrina.

Sistema delle chinine

- Porta alla formazione di bradichinina attraverso il taglio proteolitico di un precursore ad alto peso molecolare (HMWK)
Effetti della bradichinina
 - Permeabilità vascolare
 - Dilatazione arteriolare
 - Contrazione del muscolo liscio
 - Dolore
 - Inattivazione rapida (tramite chininasi)

Metaboliti dell'acido arachidonico

- Prostaglandine e trombossani: sono prodotti attraverso la via della cicloossigenasi; causano vasodilazione ed edema prolungato
- Leucotrieni: sono prodotti attraverso la via della lipoossigenasi; hanno attività chemiotattica, vasocostrittrice, inducono un aumento della permeabilità vascolare, e broncospasmo



Citochine

- Prodotti proteici cellulari che agiscono su altre cellule bersaglio, inducendo in esse specifiche reazioni.
- IL-1, TNF- α e - β , IFN- α e β sono fra le citochine piu' importanti dell'inflammazione.
- Agiscono potenziando l'inflammazione attraverso vari meccanismi. Ad es., IL-1 e TNF- α inducono aumento della permeabilita' e dell'adesivita' endoteliale, ma inducono anche effetti sistemici, quali la febbre e la reazione di fase acuta

Citochine: effetti locali e sistemici

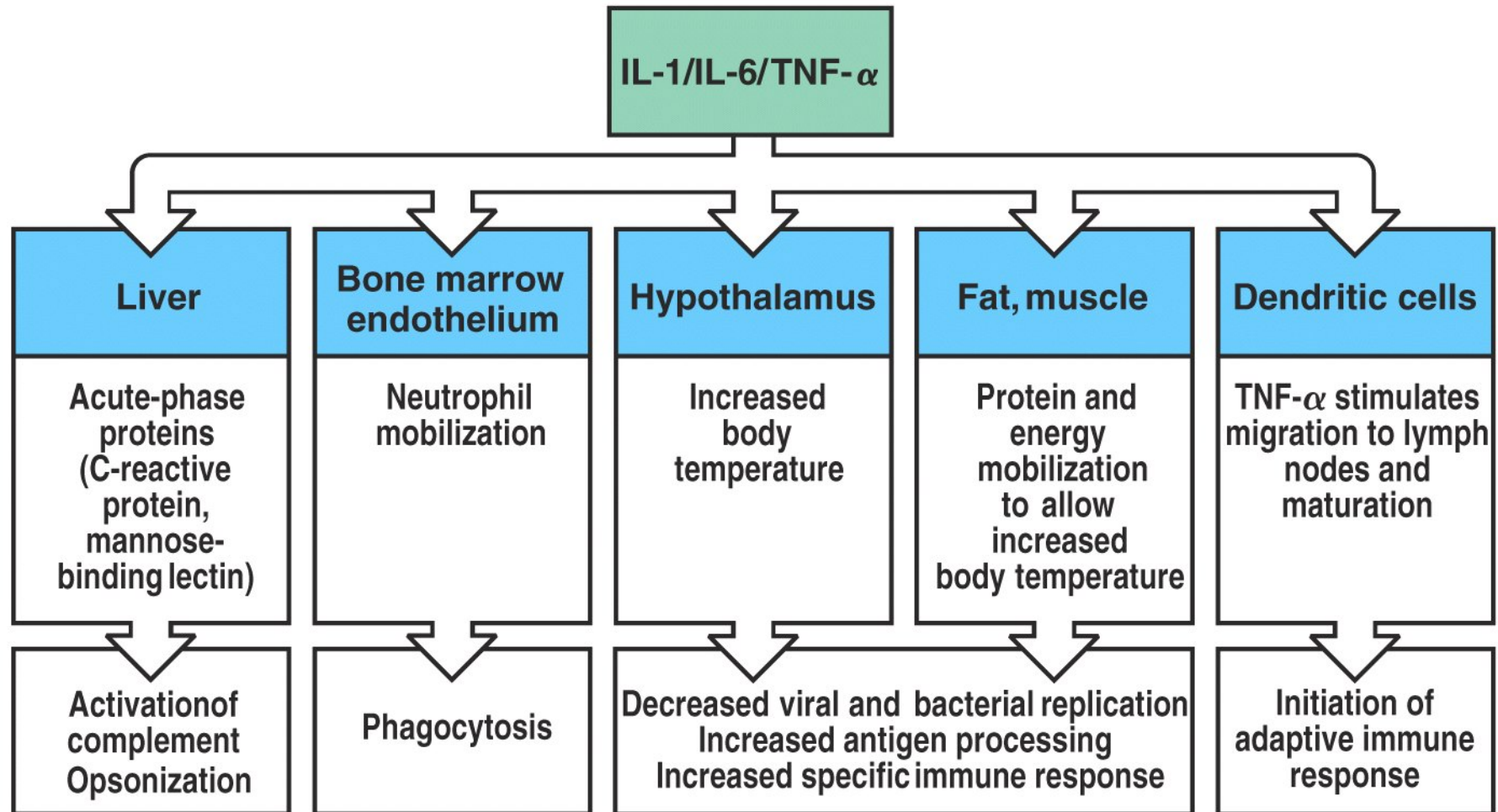


Figure 2-46 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La risposta di fase acuta

- E' mediata dalle proteine di fase acuta.
- Quando i macrofagi sono attivati in senso infiammatorio da batteri opsonizzati, C5a, o tossine, essi rilasciano **le citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6 and TNF.**
- Queste scatenano il rilascio delle proteine di fase acuta, come la proteina C reattiva e la proteina amiloide sierica (pentraxine), MBL ed i surfattanti A e D (collectine), opsonine che aiutano ad attivare il complemento.
- Inducono la febbre

La reazione di fase acuta

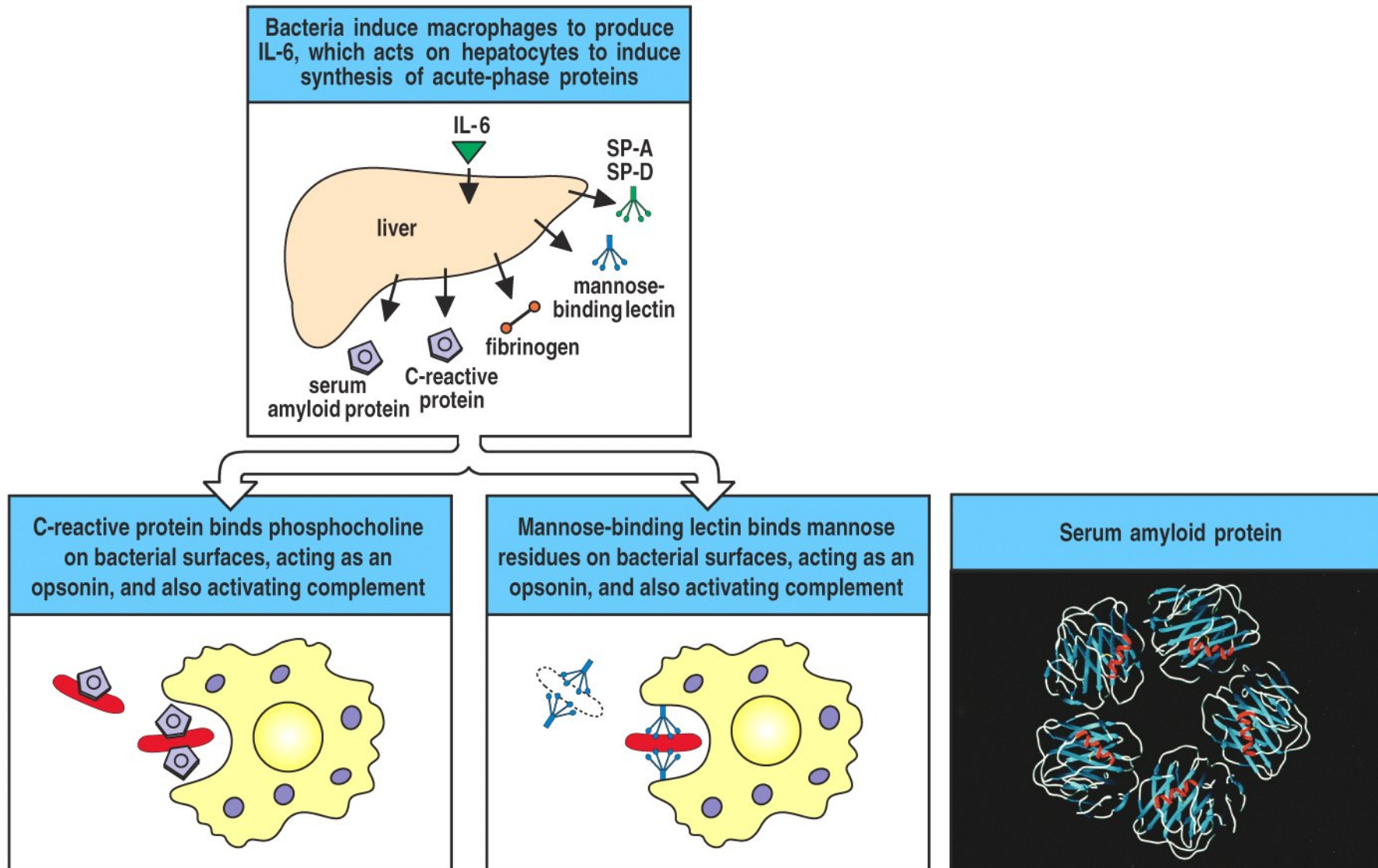


Figure 2-47 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)