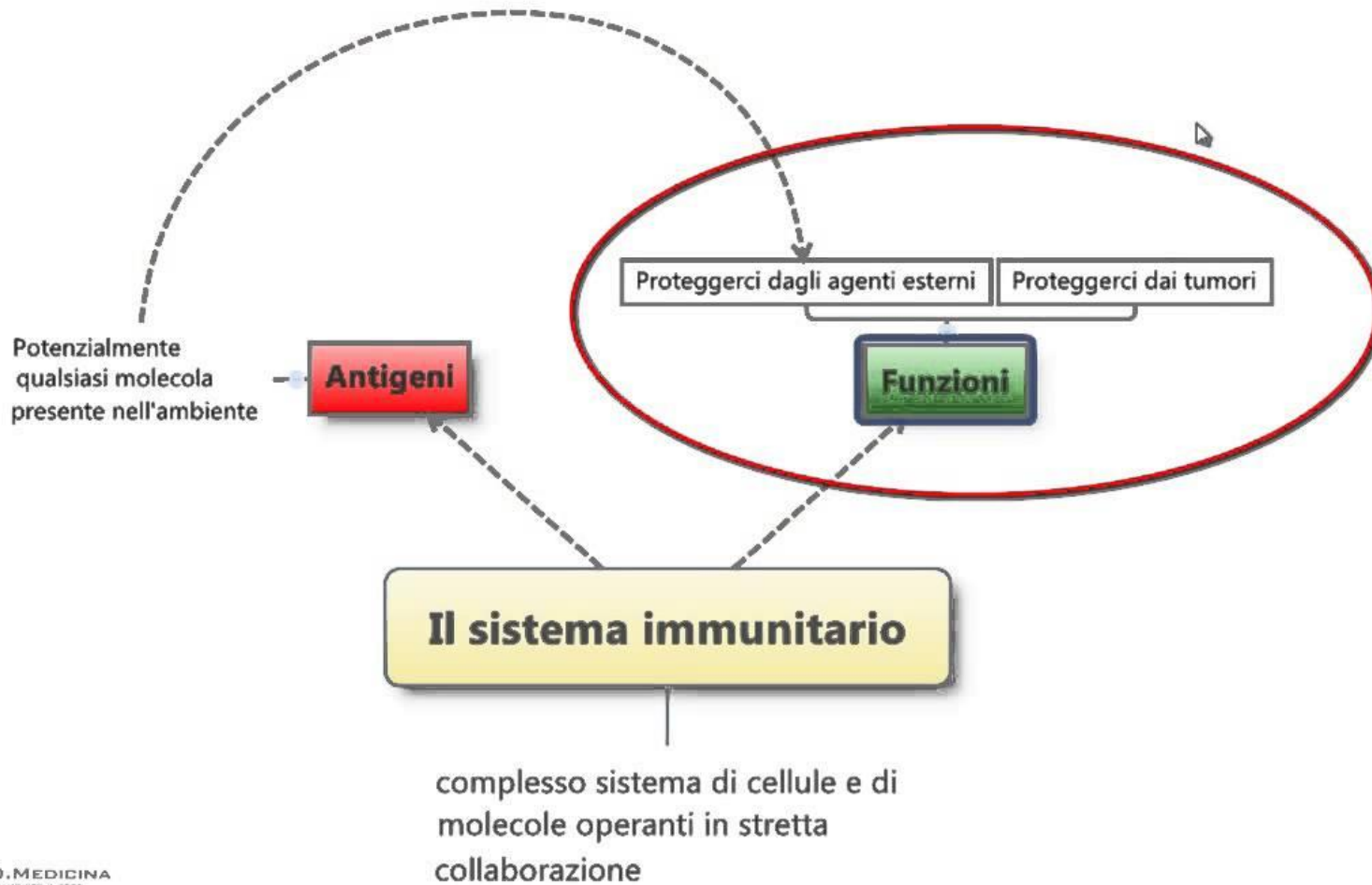


L'**IMMUNOLOGIA** studia il sistema immune, ossia l'insieme di molecole e cellule coinvolte nell'immunità.

Per **IMMUNITÀ** si intende la protezione in primo luogo dalle malattie infettive e quindi dalle sostanze estranee all'organismo

Schematicamente, esistono 2 tipi di immunità:

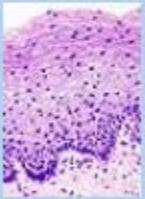
- **IMMUNITÀ NATURALE (O INNATA)** L'immunità naturale è mediata da molecole e cellule preesistenti nell'organismo, non aumenta in presenza del patogeno ed è aspecifica
- **IMMUNITÀ ACQUISITA (O SPECIFICA)** l'immunità acquisita è invece indotta dal patogeno e si attiva al momento della sua entrata nell'organismo.



 **Risposta immunitaria**

1  **Naturale**

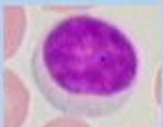
2  **Acquisita**



Barriere fisiche



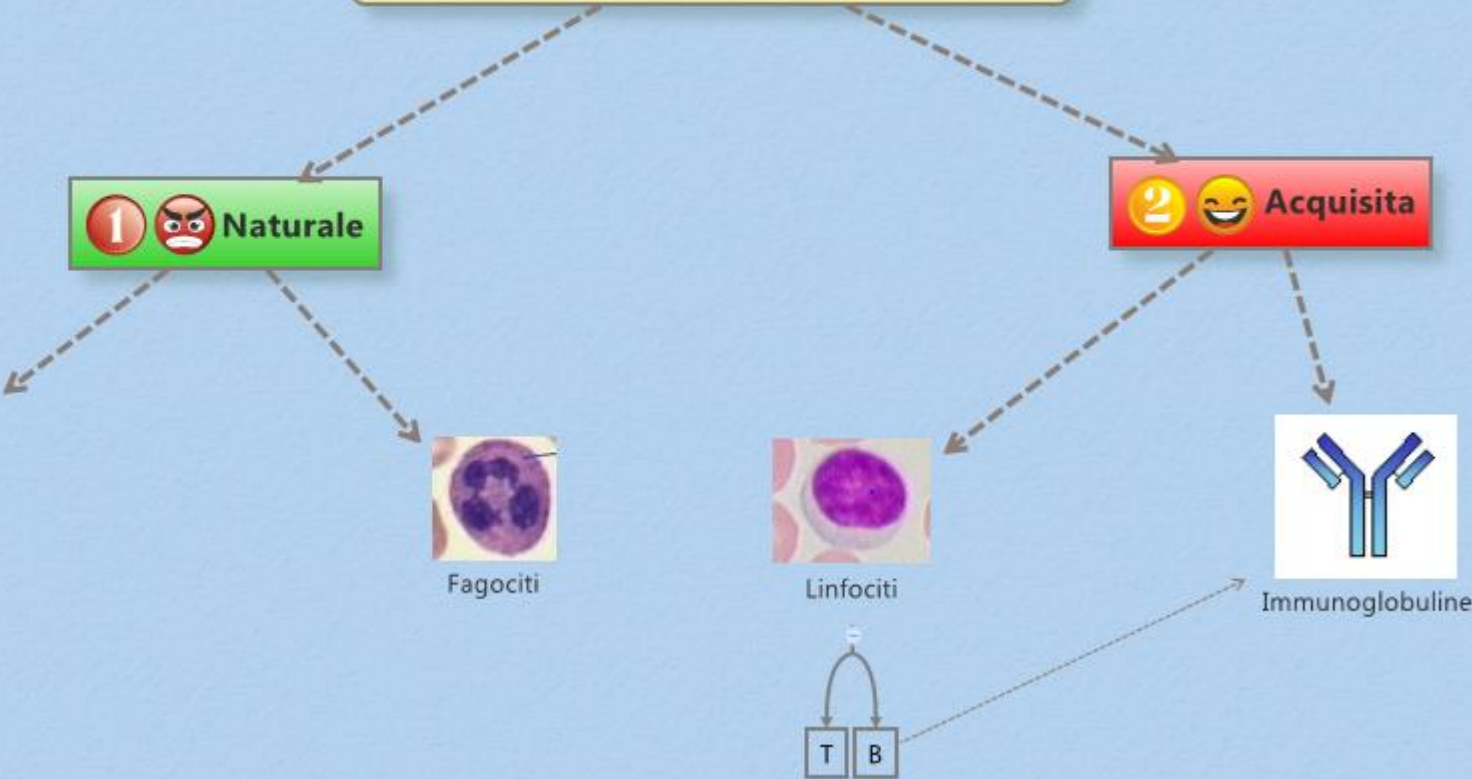
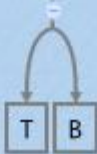
Fagociti



Linfociti



Immunoglobuline



Risposta immunitaria

La risposta immunitaria è caratterizzata da:

- specificità di risposta a un determinato antigene;
- capacità di mantenere nel tempo la memoria dell'antigene stesso ;
- autolimitazione che determina lo spegnimento della risposta immune nel momento in cui lo stimolo viene a mancare.



Le origini dell'immunologia

- V secolo a.C. **Tucidide** descrisse nella Storia della guerra del Peloponneso che decimò la popolazione di Atene – vaiolo o varicella? – **i malati venivano curati da persone che avevano superato la malattia**
- molto prima i **cinesi** si proteggevano dal vaiolo facendo inalare ai bambini la polvere di croste di pazienti in fase di guarigione
- **Mitridate** si era reso refrattario a certi veleni assumendone dosi sempre crescenti
- Dalla Cina, al Medio Oriente e all'Europa occidentale si diffuse la tecnica per prevenire il vaiolo e nasce il termine *vaiolizzazione*
- La tecnica fu migliorata dal medico inglese **Edward Jenner** nel 1790 utilizzando materiale purulento delle pustole del vaiolo vaccino – da cui deriva il termine “**vaccinazione**”

Louis Pasteur osservò che l'agente del colera dei polli coltivato in laboratorio perdeva parte della virulenza (*attenuazione*)

1980 – l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) dichiara che il vaiolo era la prima malattia infettiva eradicata a livello mondiale da un programma di vaccinazione.

2011 - l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (OIE) dichiara che la peste bovina è ufficialmente eradicata a livello mondiale

- L'immunità adattativa crea una memoria immunologica a seguito di una prima risposta ad un agente patogeno specifico, portando così ad una migliore reazione agli eventi incontri successivi con lo stesso agente patogeno.
 - **Questo processo di immunità acquisita è alla base della vaccinazione.**

L'immunità adattativa, nota anche come **immunità acquisita** o **immunità specifica**, è una risposta immunitaria caratterizzata dal suo adattamento a ciascuna infezione ed è generalmente più efficace e più specifica della **immunità innata**, seppure impieghi più tempo di quest'ultima per agire. Si divide a sua volta in **immunità umorale** e in **immunità cellulo-mediata**.

Differenze tra immunità naturale e immunità acquisita

- **BARRIERE CHIMICO FISICHE** -> nel caso dell'immunità naturale sono: la pelle; la mucosa vaginale (il cui basso pH impedisce la crescita di batteri); la mucosa bronchiale (caratterizzata da muco e cellule ciliate); la mucosa nasale, la saliva, le lacrime (contenenti lisozima). **Nel caso dell'immunità acquisita nelle barriere naturali dell'organismo si può avere secrezione di anticorpi, prodotti in seguito all'entrata del patogeno, da cellule del sistema immunitario associato a cute e mucose.**
- **CELLULE** -> l'immunità naturale è mediata da fagociti, ossia cellule in grado di inglobare gli elementi estranei attraverso estroflessioni di membrana; tali elementi vengono distrutti all'interno del *fagosoma* da molecole che ne mediano la lisi. **L'immunità acquisita è invece mediata da *linfociti*: i linfociti B si trasformano in plasmacellule per produrre anticorpi e quindi mediano l'immunità umorale, i linfociti T sono invece responsabili dell'immunità cellulo-mediata**
- **MOLECOLE COINVOLTE** -> nell'immunità naturale intervengono molecole quali quelle costituenti ad esempio il *complemento*, un insieme una ventina di proteine che si attivano a cascata per eliminare, mediante lisi, il patogeno. Il complemento può essere attivato direttamente dal microrganismo con conseguente lisi, può attrarre il fagocita nei pressi del microrganismo, può infine opsonizzare i batteri. **Nell'immunità specifica intervengono invece gli anticorpi o immunoglobuline, glicoproteine circolanti prodotte dalle plasmacellule.**
- **MEDIATORI COINVOLTI** -> nell'immunità naturale intervengono mediatori solubili attivi su altre cellule come ad esempio le citochine prodotte dai macrofagi, tra cui l'interferone- α e l'interferone- β ; **nell'immunità specifica intervengono invece le citochine prodotte dai linfociti; ne sono note fino ad oggi almeno 17.**

- *Le interleuchine sono proteine secrete da cellule del sistema immunitario (Linfociti, cellule NK, fagociti, cellule dendritiche) e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali, durante la risposta immunitaria.*

IMMUNITÀ SPECIFICA

UMORALE (MEDIATA DA ANTICORPI)

L'immunità umorale è stata la prima ad essere studiata. Nel 1890 E. von Behring e Kitasato videro che trasferendo siero da animali che avevano superato l'infezione difterica in animali vergini, questi ultimi erano protetti dall'infezione. Nel 1900 poi Karl Landsteiner vide che anche sostanze non batteriche potevano indurre immunità umorale; nello stesso anno Paul Ehrlich formulò la cosiddetta *teoria umorale* che prevedeva la complementarità fisico chimica tra l'antigene e l'anticorpo.

CELLULO-MEDIATA (MEDIATA DA LINFOCITI T)

La *teoria cellulare* dell'immunità nacque invece nel 1893 con Metchnikoff il quale osservò che intorno ad una spina conficcata in una larva di stella marina si radunavano fagociti. Nel 1900 Wright formulò le prime teorie sull'opsonizzazione. Nel 1942 Landsteiner dimostrò che si poteva trasferire l'immunità anche attraverso il trasferimento di cellule, il che fu confermato nel 1950 da Mackaness.

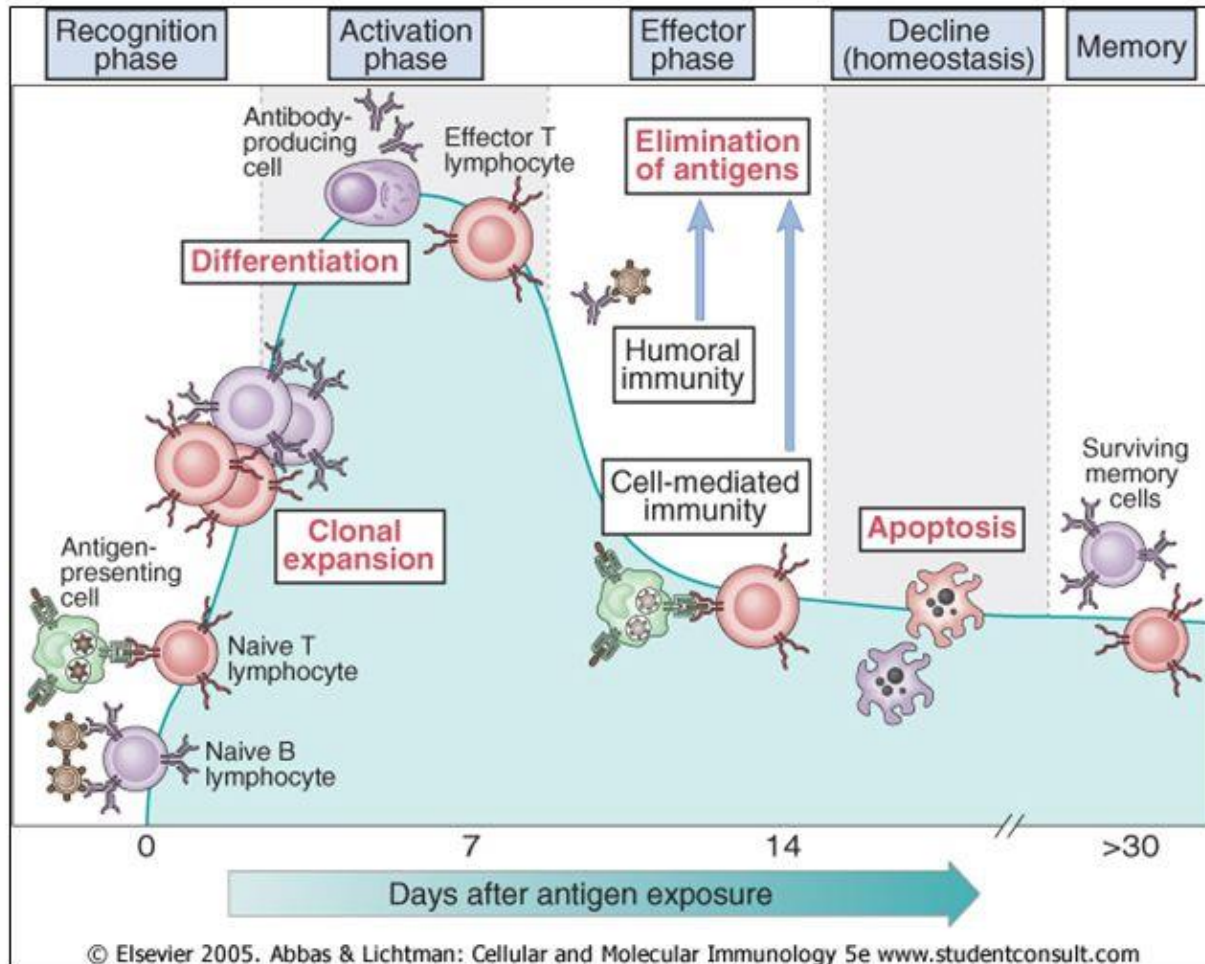
CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLE RISPOSTE IMMUNI

- 1) **SPECIFICITÀ:** i linfociti hanno recettori di membrana in grado di riconoscere gli epitopi di un antigene e ogni linfocita è dotato di un unico recettore che riconosce un unico epitopo. Per *epitopo o determinante antigenico* si intende ogni componente strutturale di un antigene proteico o polisaccaridico complesso che può dare origine ad una risposta immuno specifica.
- 2) **DIVERSITÀ:** ogni linfocita è specifico per un antigene e tanti linfociti differenti costituiscono il repertorio formato teoricamente, per quanto riguarda i linfociti T, da almeno 10^{15} diverse specificità.
- 3) **MEMORIA:** Quando il sistema immunitario è già entrato in contatto col patogeno, è in grado di rispondervi con una maggiore affinità e molto più rapidamente.
- 4) **AUTOLIMITAZIONE:** quando il patogeno è stato eliminato intervengono dei meccanismi in grado di regolare e "spegnere" la risposta immunitaria.
- 5) **DISCRIMINAZIONE DEL SELF DAL NON-SELF:** il sistema immunitario è in grado di non attaccare le strutture proprie grazie al fatto che, durante lo sviluppo dei linfociti, tutte le cellule autoreattive o potenzialmente pericolose vengono eliminate; quando ciò non accade, possono insorgere le cosiddette malattie autoimmuni.

FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

- 1) **Fase di riconoscimento o cognitiva**, in cui avviene il legame del recettore del linfocita con l'antigene
- 2) **Fase di attivazione** scatenata da due segnali, quello del recettore e quello del corecettore. In questa fase avviene poi la proliferazione e il differenziamento dei linfociti specifici per quel determinato antigene.
- 3) **Fase effettrice**, in cui avviene la distruzione del patogeno; in questa fase possono intervenire cellule non linfoidi e meccanismi di fagocitosi, facenti parte dell'immunità naturale.

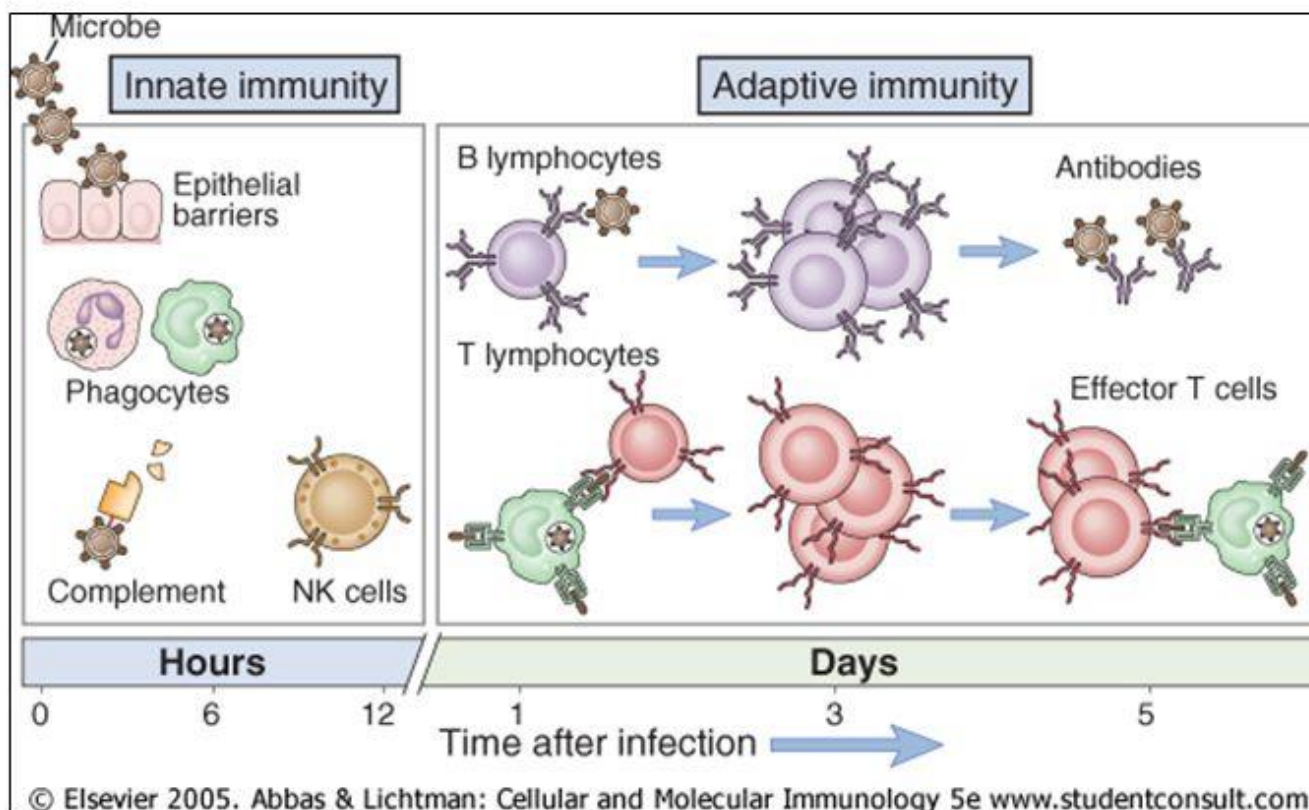
LE FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA



La risposta immunitaria adattativa consiste di 3 fasi distinte:

- Riconoscimento dell'antigene
- Attivazione dei linfociti
- Fase effettrice (eliminazione dell'antigene)

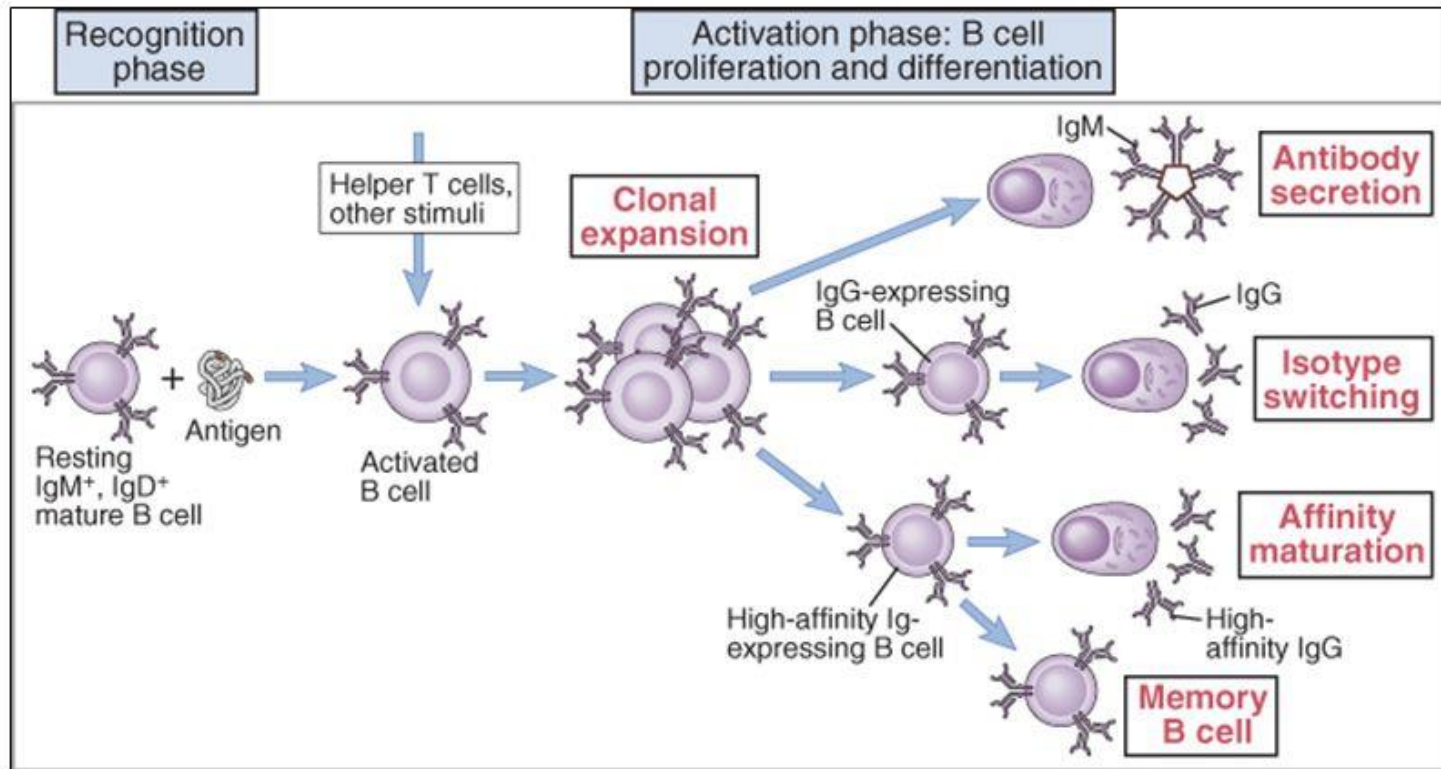
RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA e ADATTATIVA

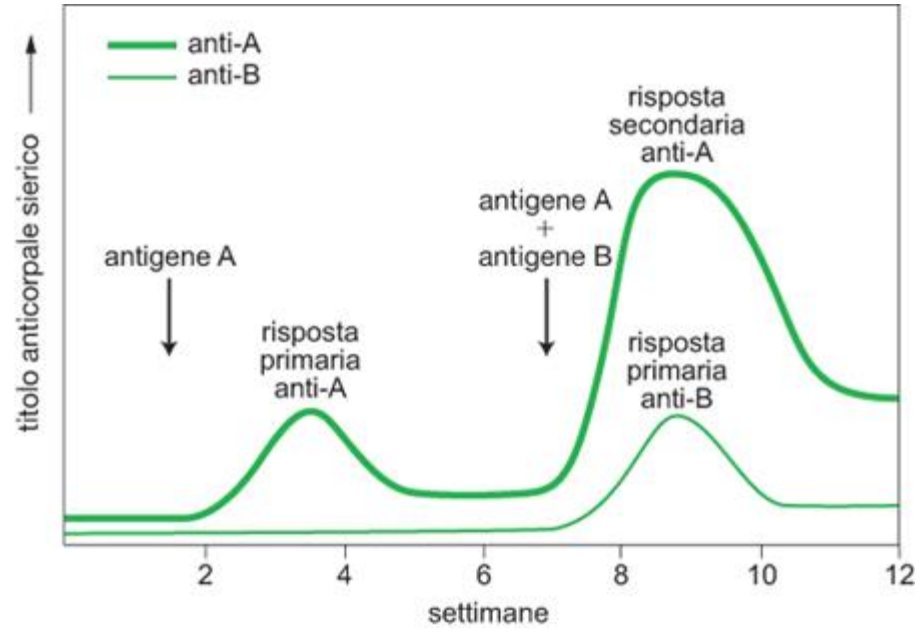


I meccanismi della risposta immunitaria **INNATA** sono la prima linea di difesa dell'organismo contro le infezioni.

La risposta immunitaria **ADATTATIVA** si sviluppa invece in un secondo momento e consiste principalmente nell'attivazione dei linfociti.

FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA UMORALE



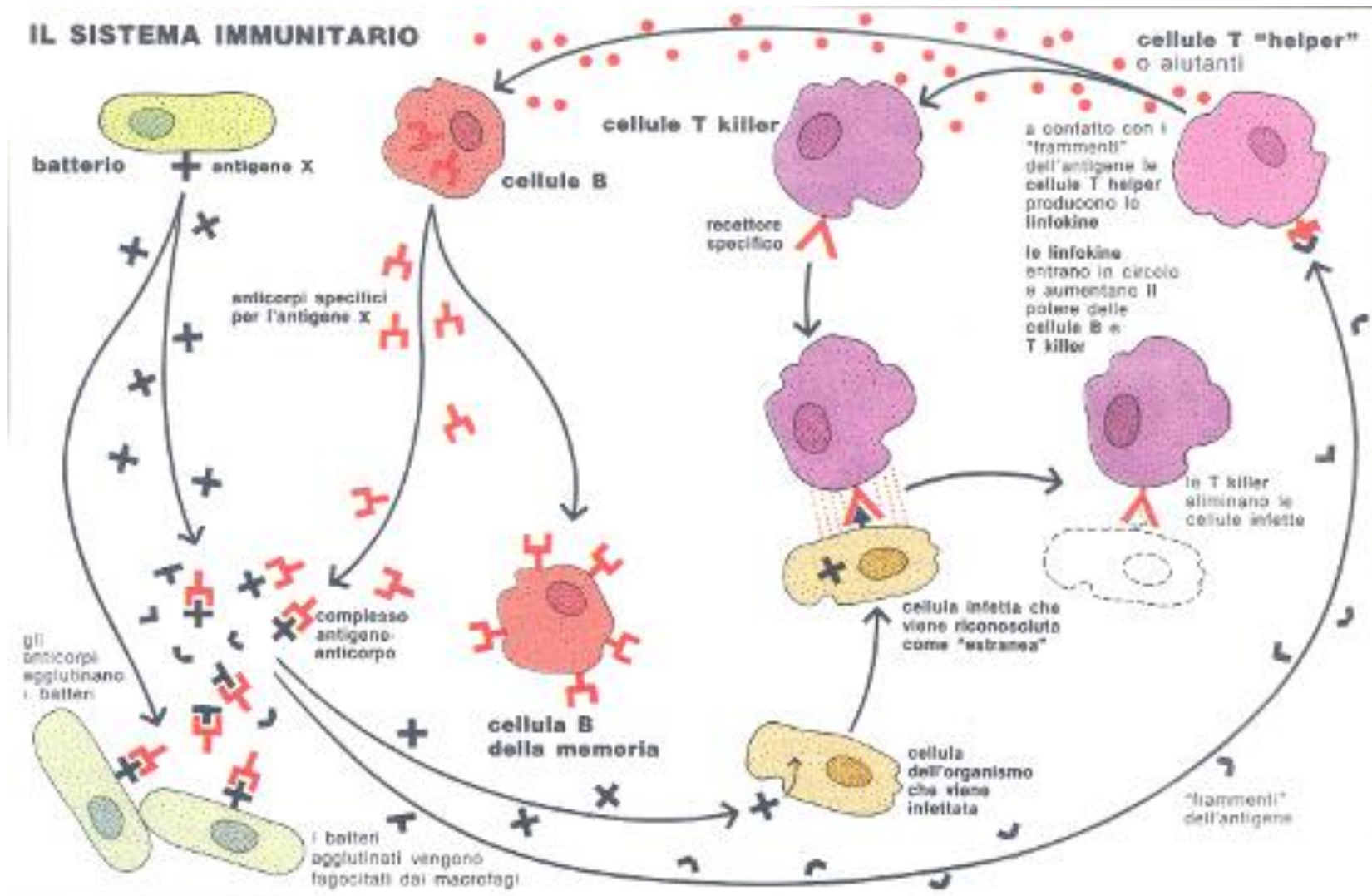


immunologia fig. 3

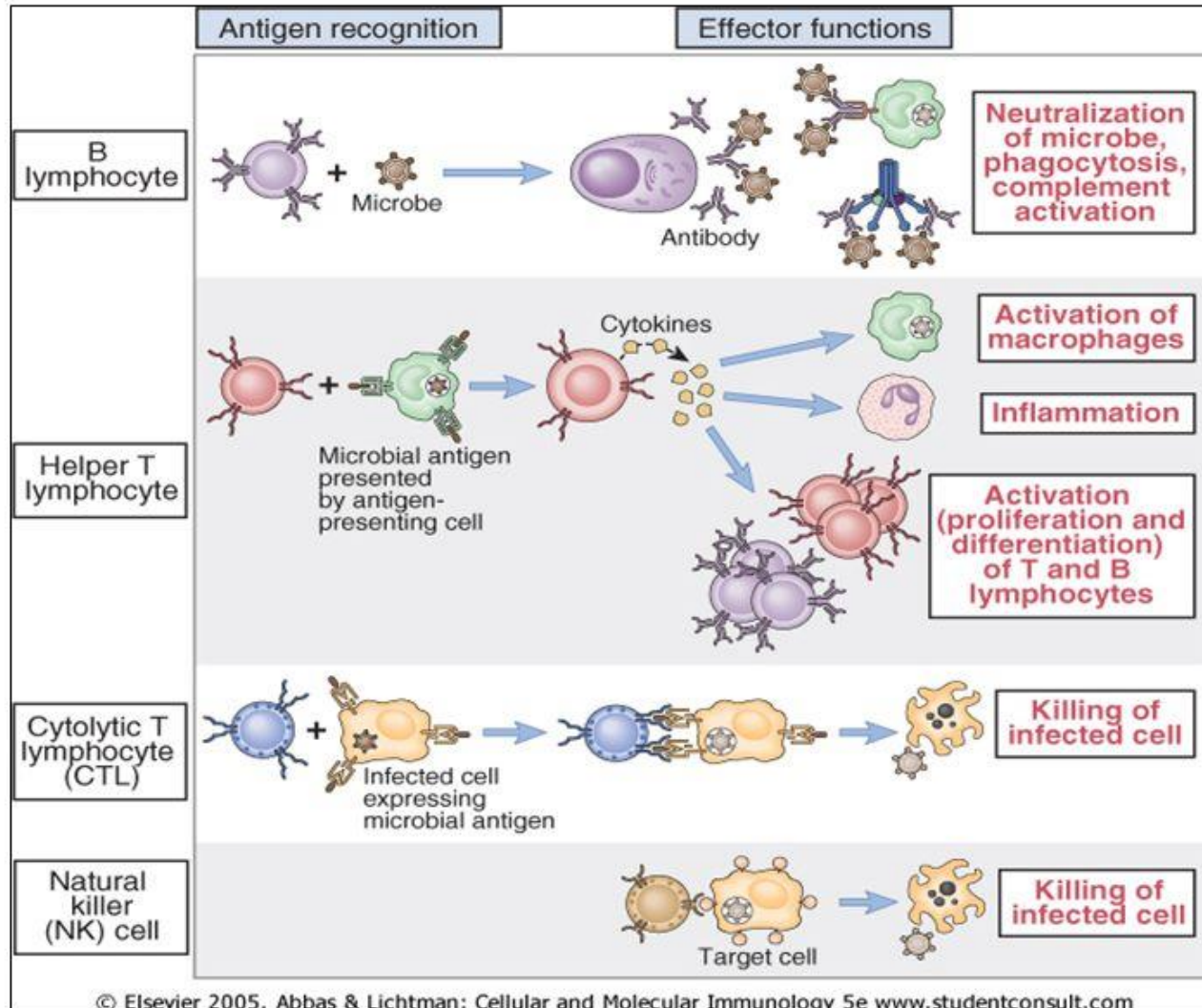
Fasi principali della risposta immunitaria

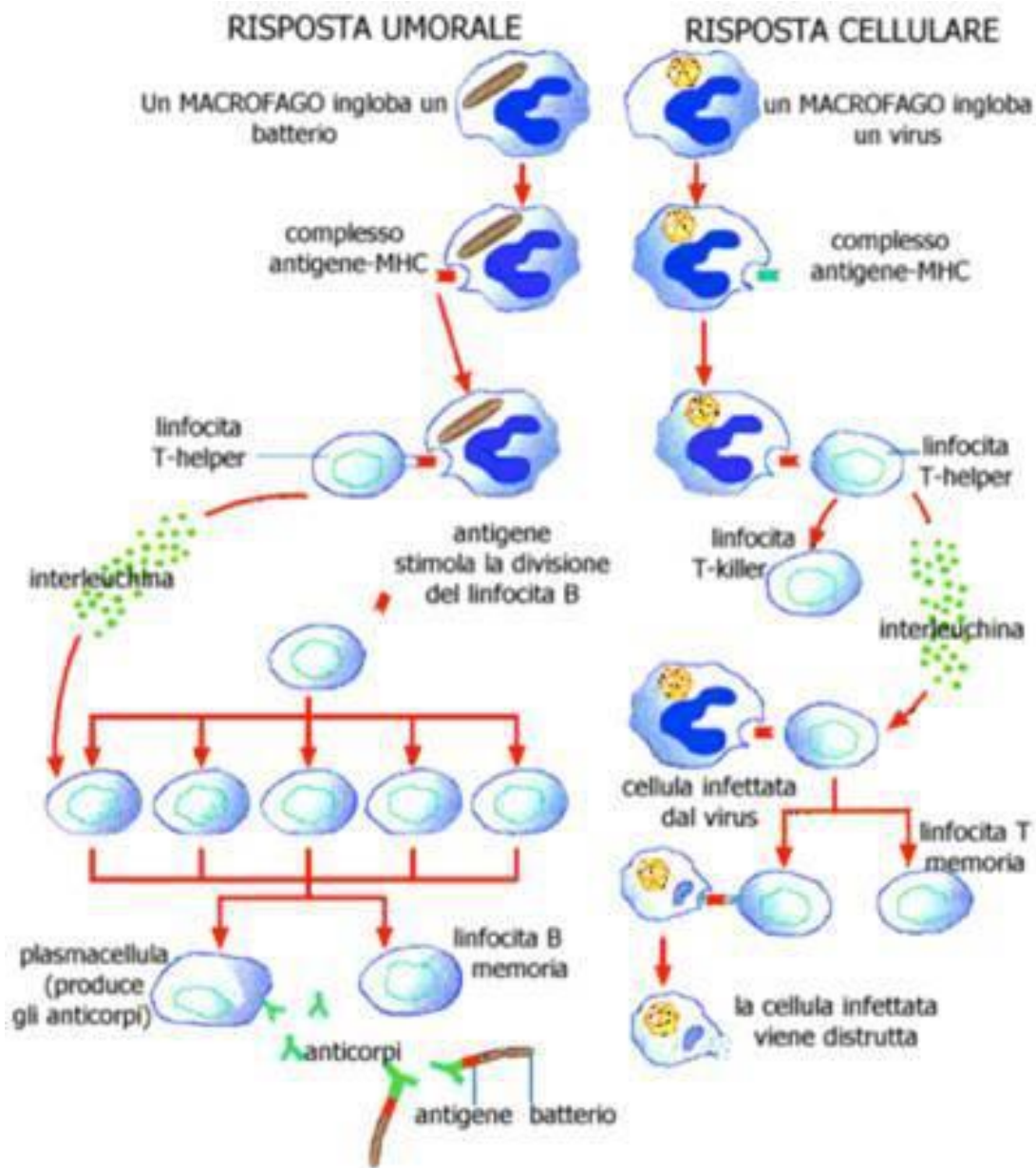
- La risposta immunologica **indotta da un vaccino** si svolge attraverso tre fasi principali
 - Riconoscimento dell'antigene
 - Attivazione e induzione dell'immunità
 - umorale (primaria e secondaria)
 - cellulare
 - Acquisizione della memoria immunologica

IL SISTEMA IMMUNITARIO

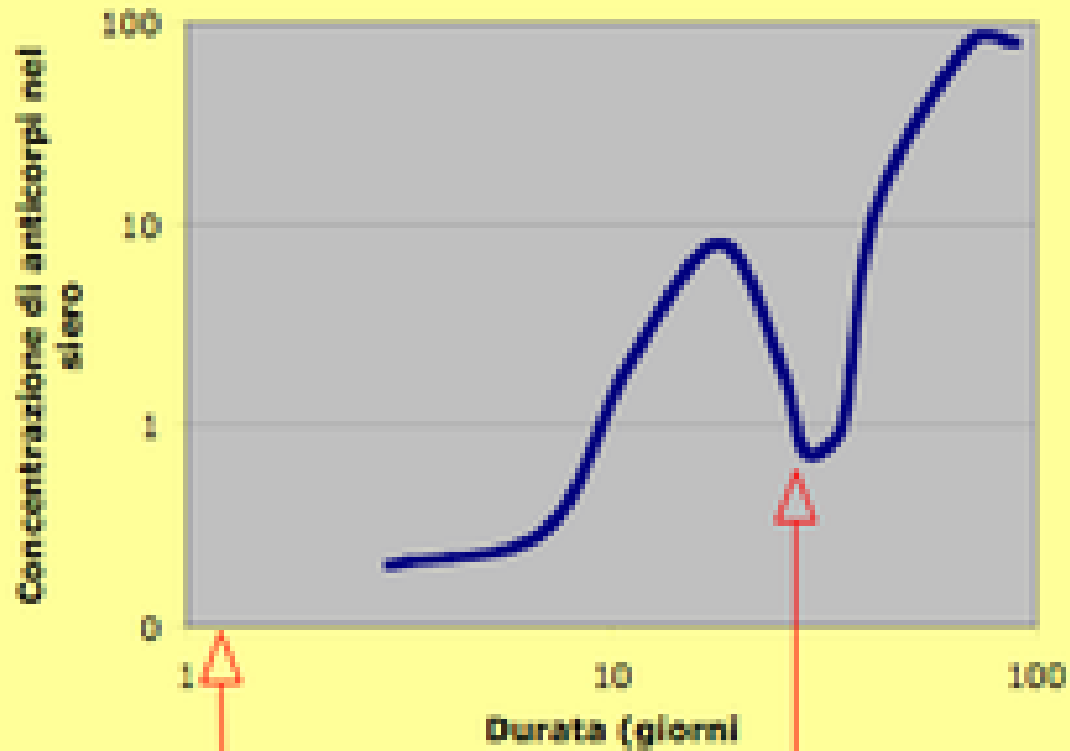


LE CLASSI DI LINFOCITI





Risposta immunitaria



prima immunizzazione

seconda immunizzazione
(ca. dopo un mese)

COMPONENTI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- Come tutte le cellule del sangue, le cellule del sistema immunitario derivano da un precursore comune, a livello del midollo osseo. Da esso originano due linee, una che dà gli eritrociti e uno che dà origine ai leucociti.
- Da un progenitore mieloide comune prendono origine tutte le cellule dell'immunità naturale: granulociti (neutrofili, basofili, eosinofili) e monociti/macrofagi (i macrofagi derivano dai monociti e al contrario di questi ultimi non si trovano nel sangue ma nei tessuti). Le cellule dell'immunità naturale garantiscono la prima risposta immunitaria, che non necessita di previo contatto con l'antigene ed è aspecifica.
- Da un progenitore linfoide comune prendono origine invece i linfociti T e B. Queste sono le cellule responsabili della risposta immunitaria specifica, che al contrario di quella naturale richiede un certo lasso di tempo e agisce esclusivamente contro il particolare antigene con cui si è entrati in contatto.

LINFOCITI T

chiamati così perchè si sviluppano nel Timo; quest'organo ha un ruolo centrale nel processo di selezione dei linfociti potenzialmente in grado di riconoscere il *non self* (cioè gli antigeni che non appartengono all'organismo). Nel timo infatti si ha massivo sviluppo, differenziamento e apoptosi di linfociti T in via di maturazione. Tale processo fa sì che dal timo escano solo linfociti T che sono in grado di riconoscere antigeni non self, ma che non riconoscono antigeni self

Dal timo fuoriescono, ed entrano in circolo due tipi di linfociti T, detti CD4 e CD8, così chiamati per via di marcatori specifici di membrana che li caratterizzano.

CD4 o linfociti T helper 'aiutano' le altre cellule del sistema immunitario a svolgere la loro azione principalmente mediante la produzione di molecole stimolatrici specifiche quali le citochine

CD8 linfociti T citotossici hanno la capacità di uccidere cellule in particolari condizioni che vedremo. Questa distinzione molto 'classica' è comunque vera solo in parte: anche i linfociti citotossici ad esempio possono produrre citochine....

LINFOCITI B

sono così chiamati dal nome di un organo caratteristico degli uccelli posto vicino alla cloaca, **la Borsa di Fabrizio**, sede del loro differenziamento in questa classe di vertebrati.

Nei mammiferi il differenziamento dei linfociti B avviene invece a livello del **midollo osseo**

I linfociti B svolgono essenzialmente due azioni, ovvero **presentano l'antigene** e in seguito ad attivazione **producono anticorpi** (in questo caso si differenziano in *plasmacellule*).