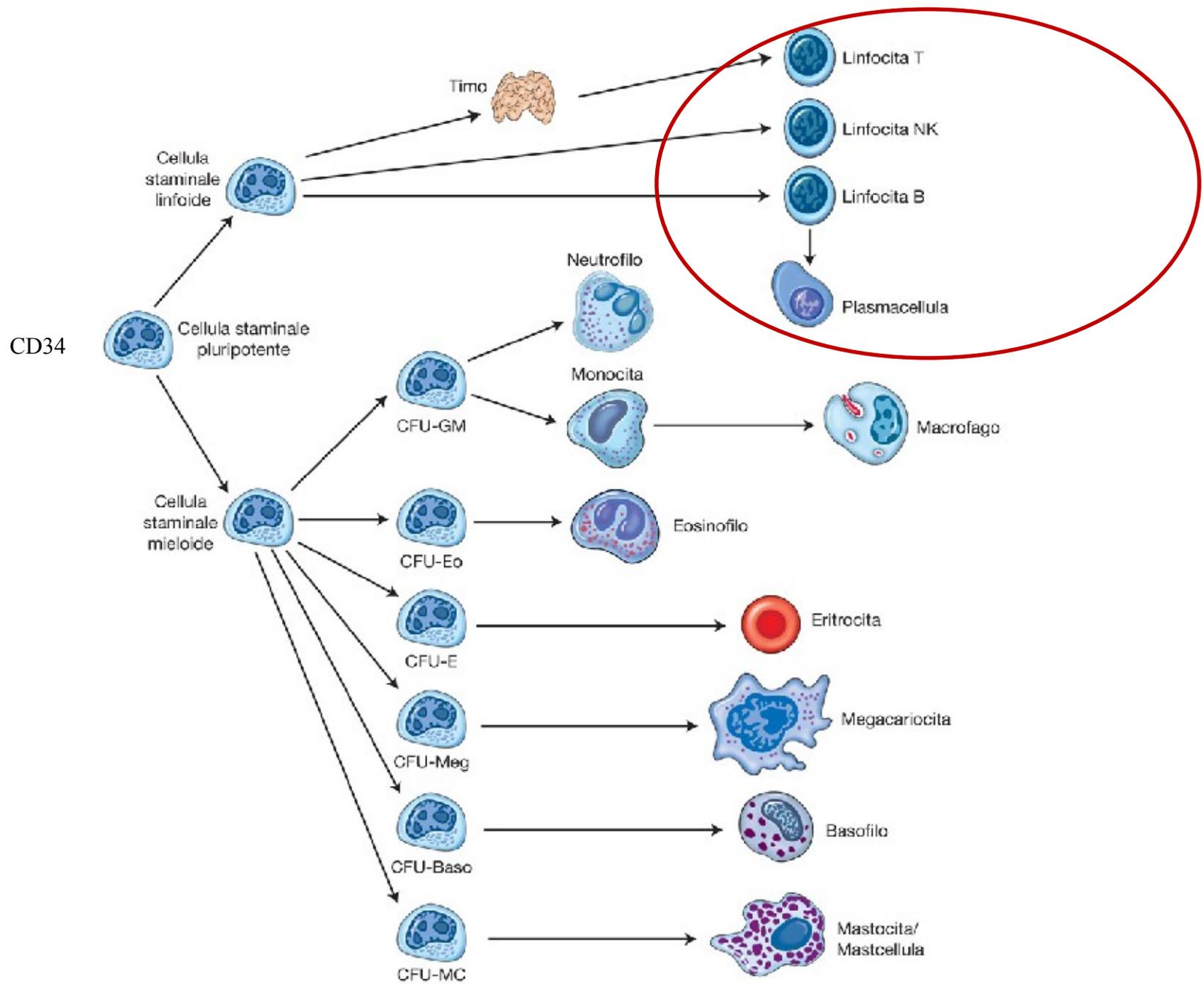
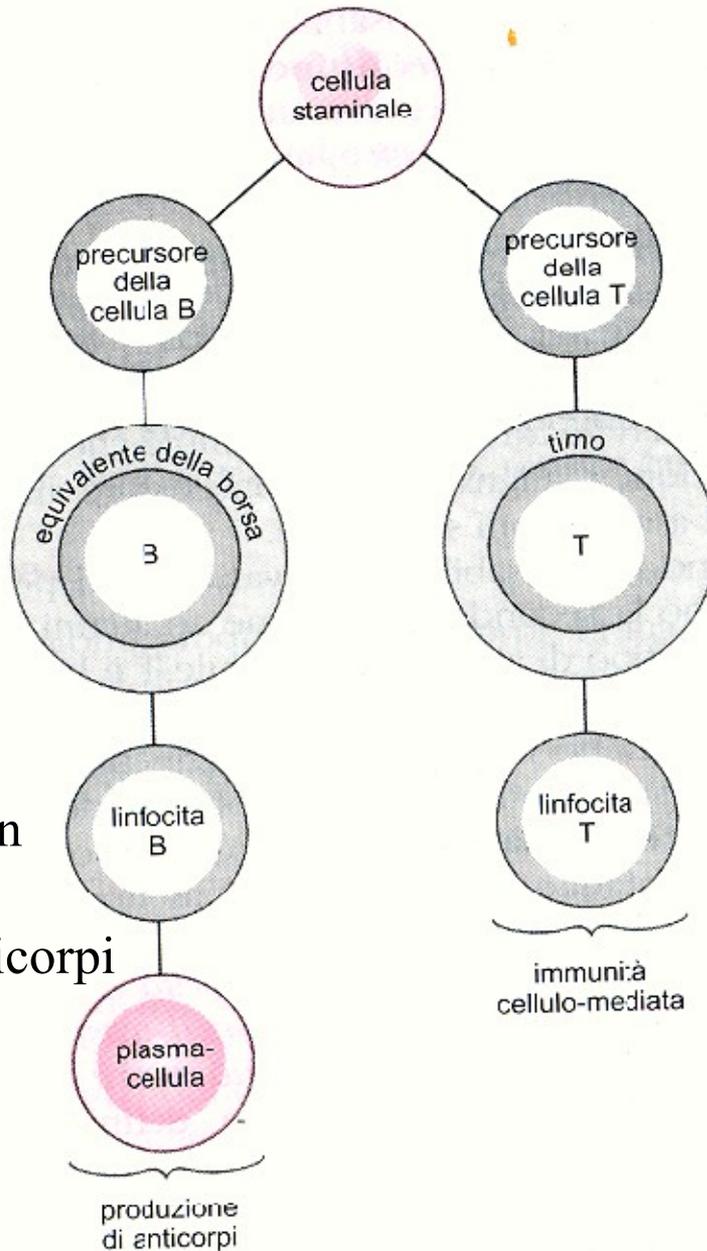


**ELEMENTI DI
FISIOPATOLOGIA DEL
SISTEMA IMMUNITARIO**

FUNZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- **difesa contro le infezioni**
- **difesa contro i tumori**
- **riconoscimento dei tessuti trapiantati e di proteine estranee**



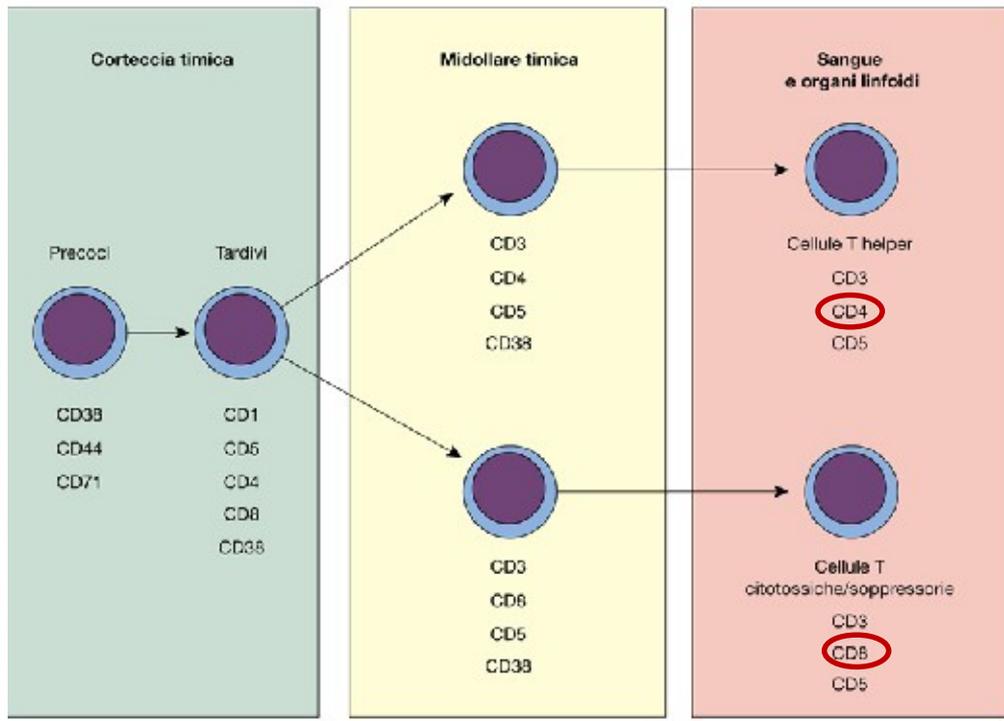
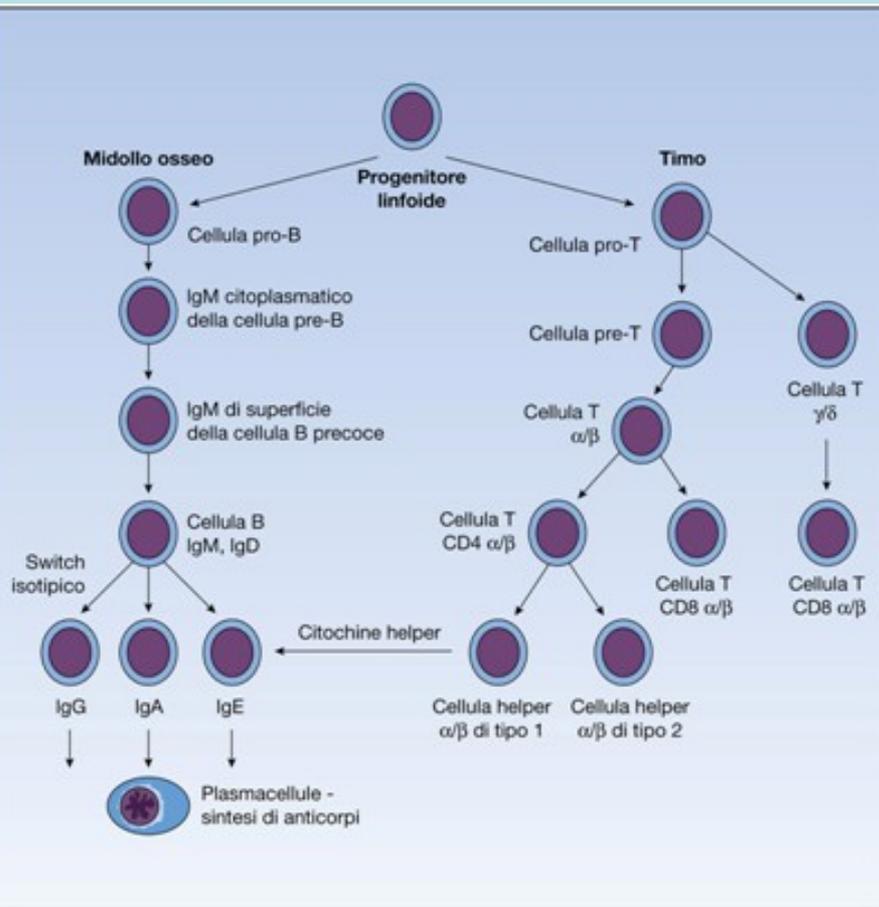


Linfociti B: si differenziano in plasmacellule, producono anticorpi specifici

Linfociti T: si formano nel timo, possono agire direttamente contro i patogeni o cooperare con le cellule B o con cellule che presentano l'antigene (APC). Possono stimolare (linfociti T helper) o sopprimere (linfociti T soppressori) la risposta immunitaria

Cellule NK (natural Killer): Sono linfociti grandi granulari che non necessitano di attivazione, sono infatti indipendenti dal sistema immunitario ed esplicano un'importante azione come prima difesa. riconoscono le cellule bersaglio soprattutto attraverso meccanismi antigene indipendenti

Fig. 10.4 I compartimenti delle cellule B e T del sistema immunitario.



Meccanismi d'azione delle cellule T:

Contatto cellula-cellula nel corso del quale le cellule infettate da visrus, le cellule di un trapianto allogenico o le cellule trasformate sono distrutte dalle cellule T.

Sintesi e secrezione di linfochine, mediatori delle interazioni cellulari cellule T/celluleB, celluleT/macrofagi

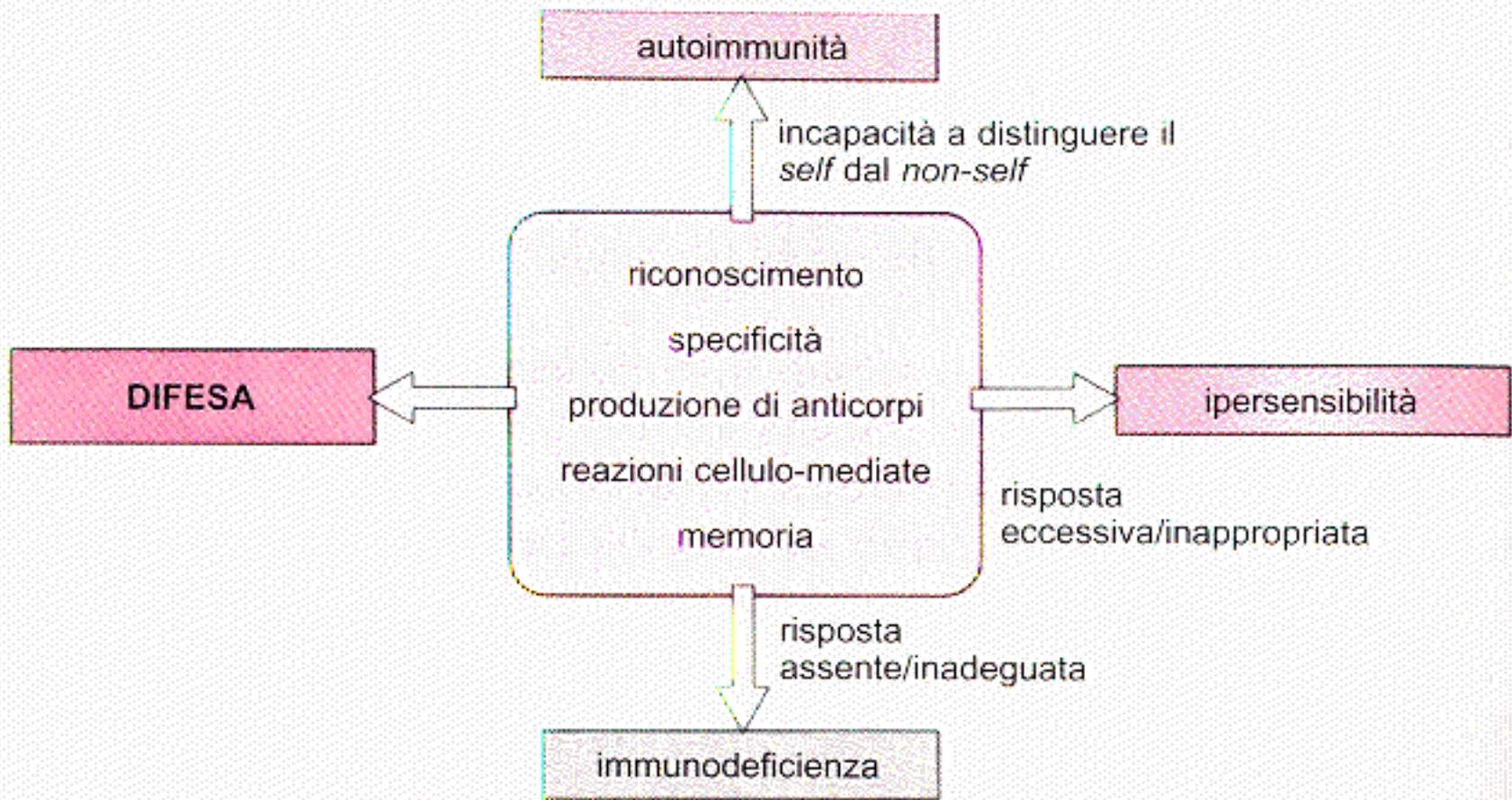


Fig. 10.1 Proprietà del sistema immunitario: normali ed anormali.

1. Riconoscimento di ciò che è estraneo all'ospite (self e non self)
2. Risposta altamente specifica verso il non self
3. Memoria

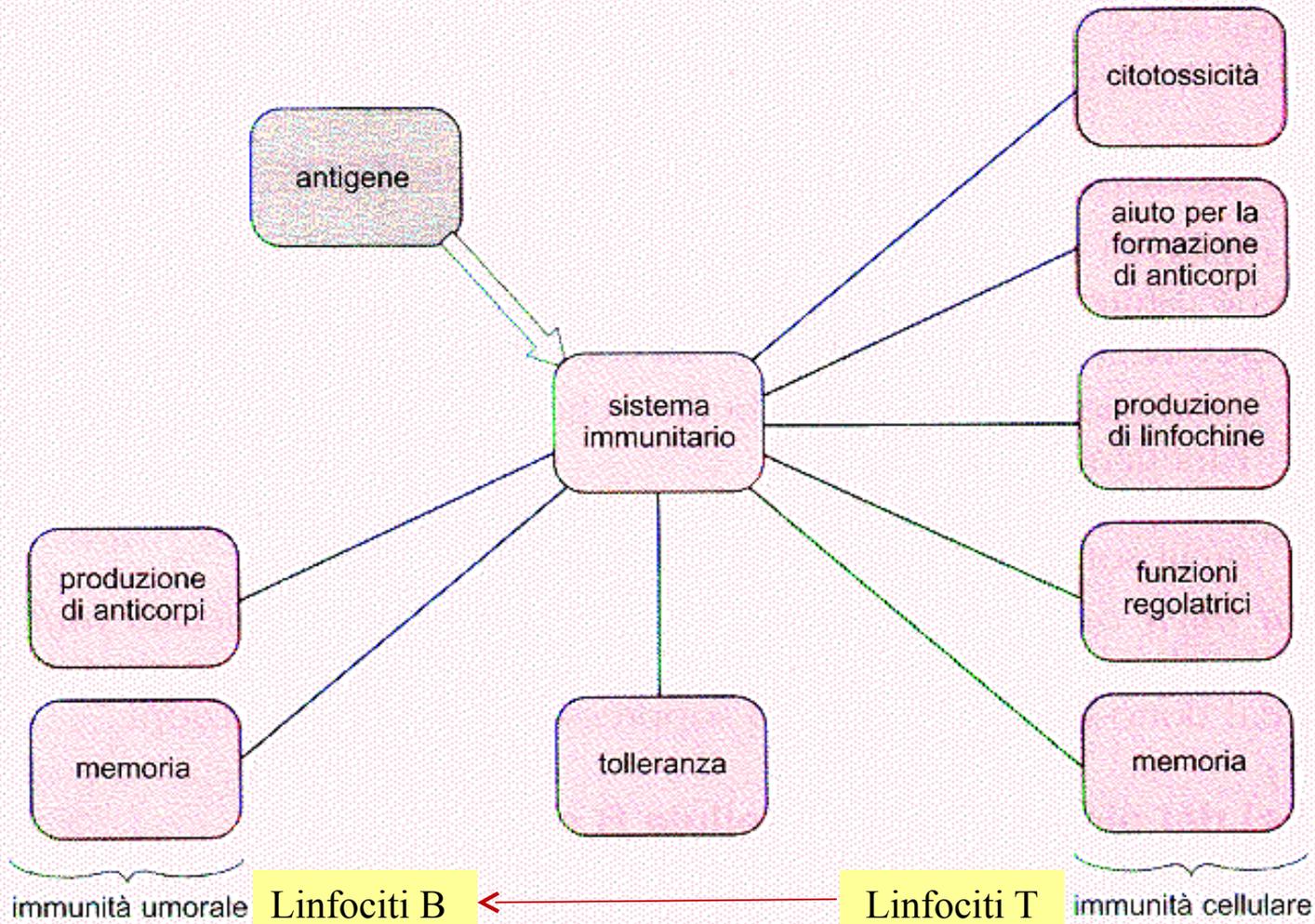


Fig. 10.3 Conseguenze dell'incontro tra l'antigene e l'ospite.

Tolleranza: fenomeno per cui il **sistema immunitario** può non reagire nei confronti di antigeni con cui entra in contatto durante la vita intrauterina e nelle prime settimane di vita. Le molecole che potenzialmente verrebbero riconosciute e quindi aggredite dal sistema immunitario (antigeni), se sono già presenti nell'organismo in questa primissima fase di sviluppo (durante la quale il sistema immunitario è ancora immaturo), vengono riconosciute come proprie e quindi tollerate. Un'interruzione della tolleranza immunitaria sembra essere alla base di molte **malattie autoimmuni**

TIPI DI IMMUNITA'

```
graph TD; A[TIPI DI IMMUNITA'] --> B[IMMUNITA' INNATA]; A --> C[IMMUNITA' ACQUISITA]
```

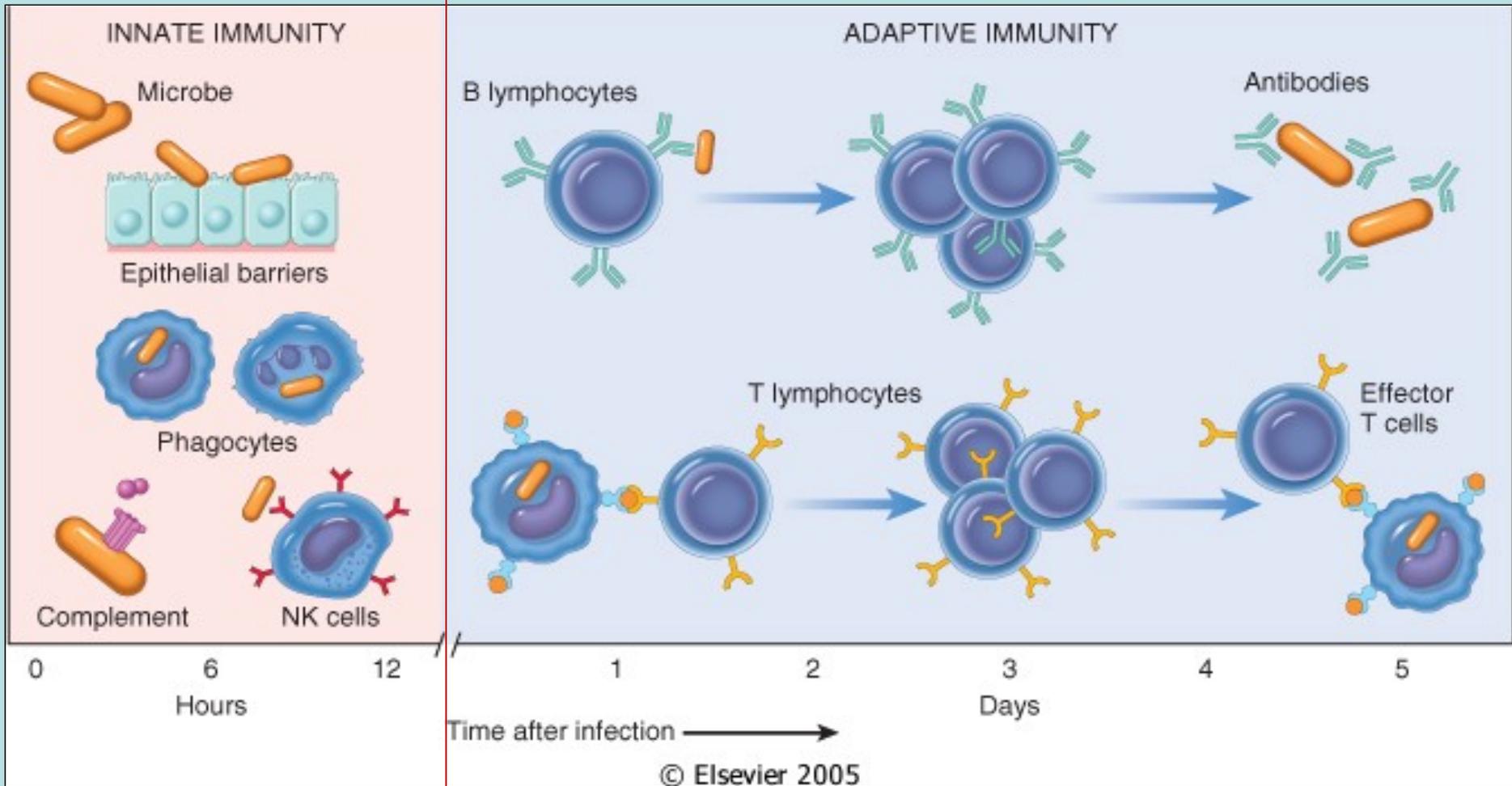
IMMUNITA' INNATA

IMMUNITA' ACQUISITA

L'immunità naturale (anche chiamata **innata, congenita o aspecifica**) si riferisce ai meccanismi di difesa presenti anche prima dell'infezione, che si sono evoluti per riconoscere specificamente i microrganismi e che proteggono gli organismi multicellulari dalle infezioni. E' la prima linea di difesa, perché è sempre pronta a prevenire e a eradicare le infezioni.

L'immunità acquisita (anche chiamata **adattativa o specifica**) consiste in meccanismi che sono stimolati da microbi e da sostanze che il sistema immunitario riconosce come estranee (**antigeni**).

Si sviluppa tardivamente, dopo l'esposizione a microrganismi, ed è più efficace nel combattere le infezioni.



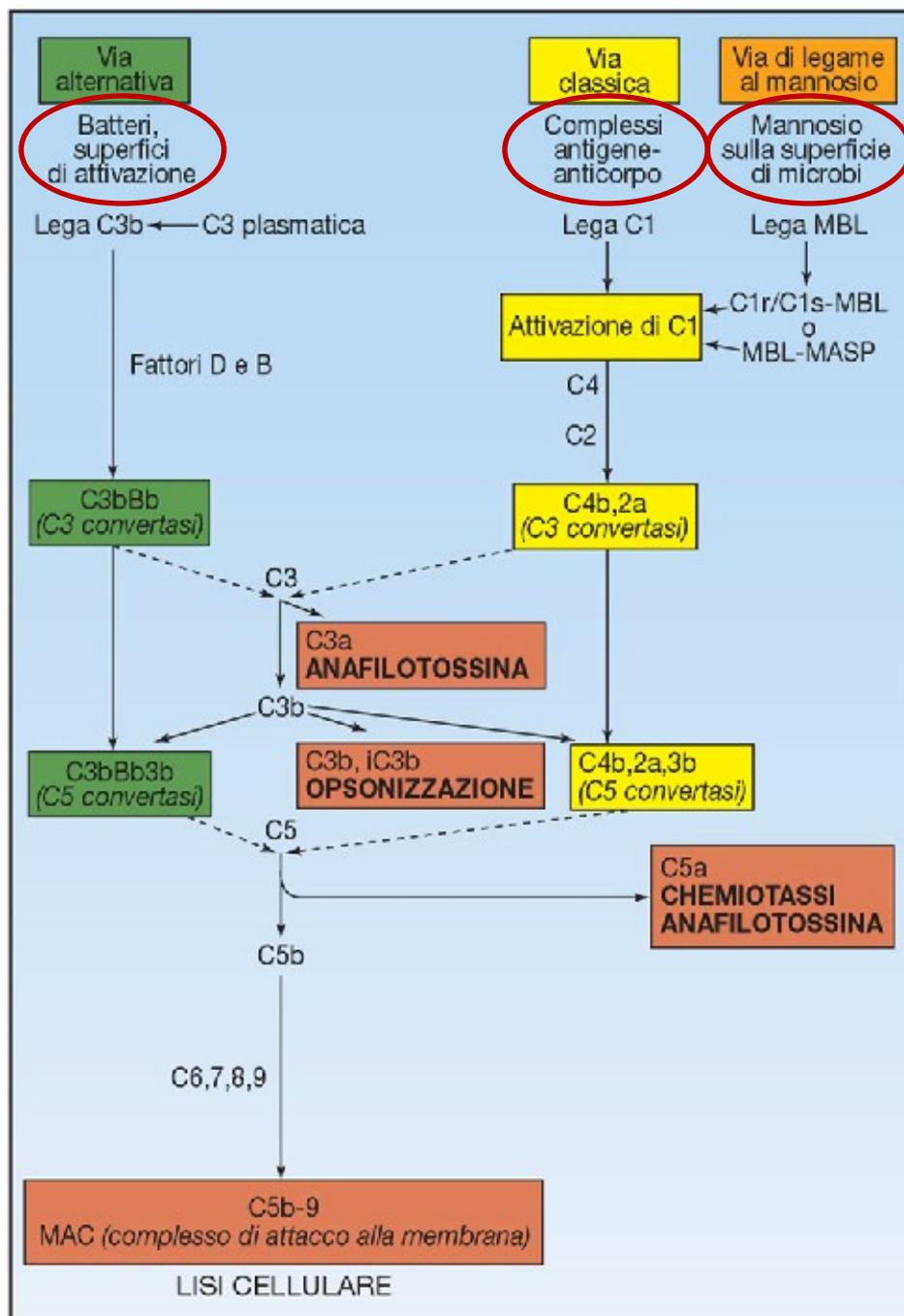
Meccanismi principali dell'immunità naturale (a sinistra) e acquisita (a destra)

PRINCIPALI COMPONENTI DELL'IMMUNITA' NATURALE

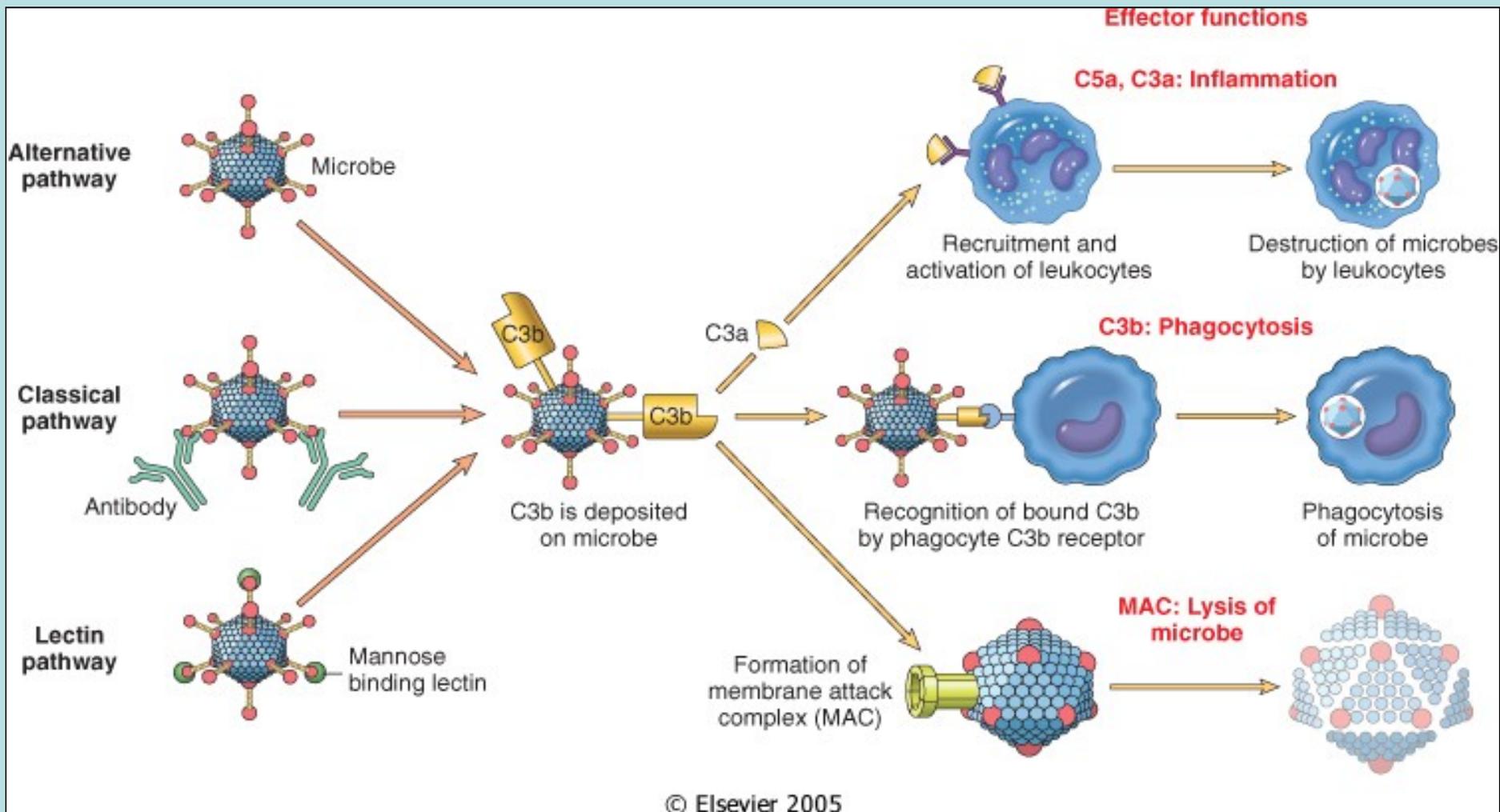
- **BARRIERE EPITELIALI** (bloccano l'ingresso dei microrganismi presenti nell'ambiente).
- **CELLULE FAGOCITICHE** (principalmente neutrofili e macrofagi)
- **CELLULE NATURAL KILLER (NK)**
- **PROTEINE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO** (via alternativa)

Il sistema del complemento è un insieme di proteine plasmatiche che è coinvolto sia nell'immunità naturale sia in quella acquisita e fa parte dei mediatori chimici dell'infiammazione.

L a maggior parte sono enzimi che si trovano nel siero sotto forma di precursori inattivi (zimogeni); circa il 10% delle proteine sieriche .

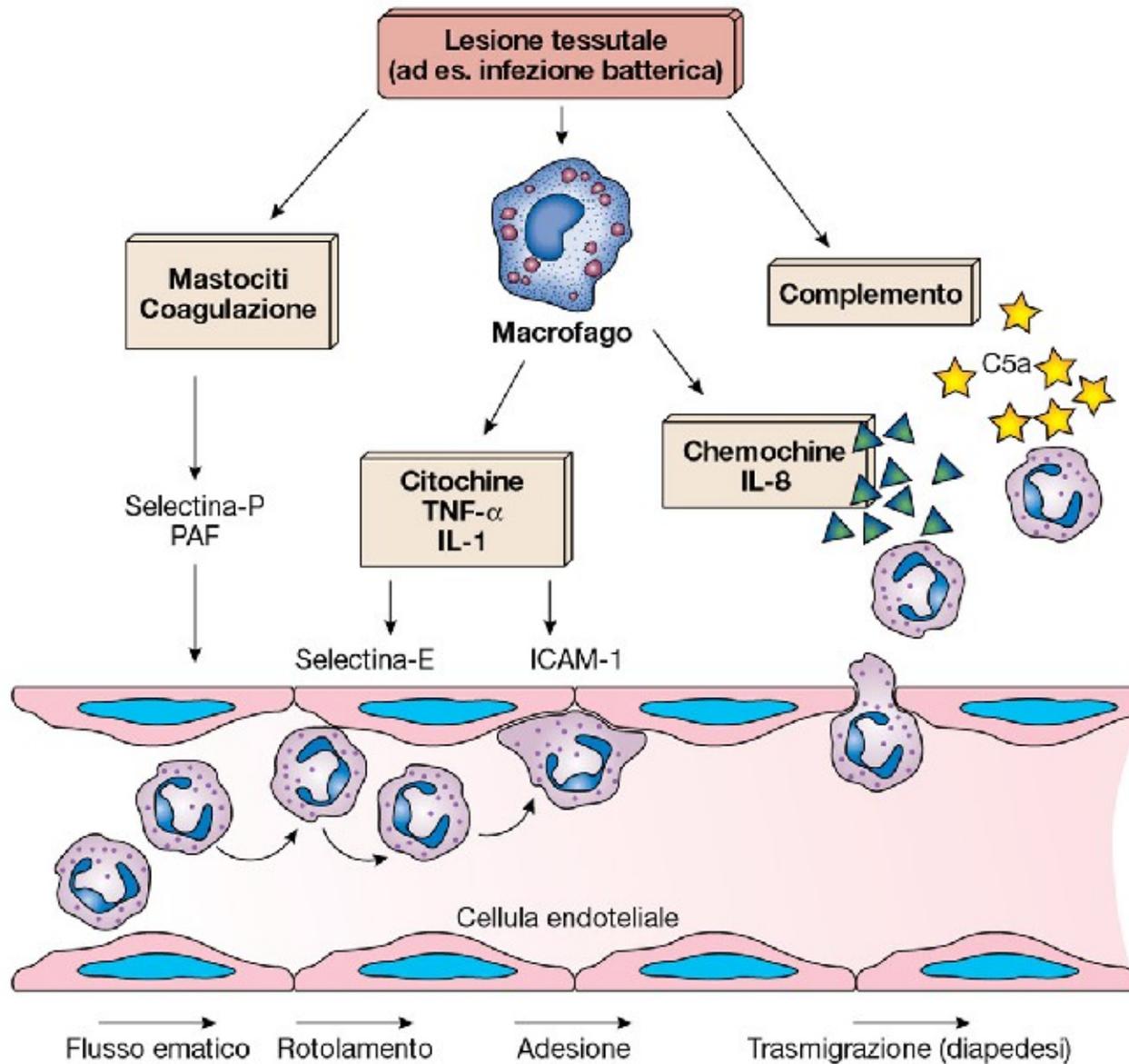


Attivazione del complemento. Le vie classiche, alternativa e di legame al mannosio portano alla generazione dei mediatori dell'inflammatione della cascata del complemento e alla lisi cellulare a opera del MAC (complesso di attacco alla membrana).



L'attivazione delle proteine del sistema del complemento attraverso una delle tre vie conduce alla scissione del C3. I prodotti di degradazione del C3 (C3a e C3b) determinano:

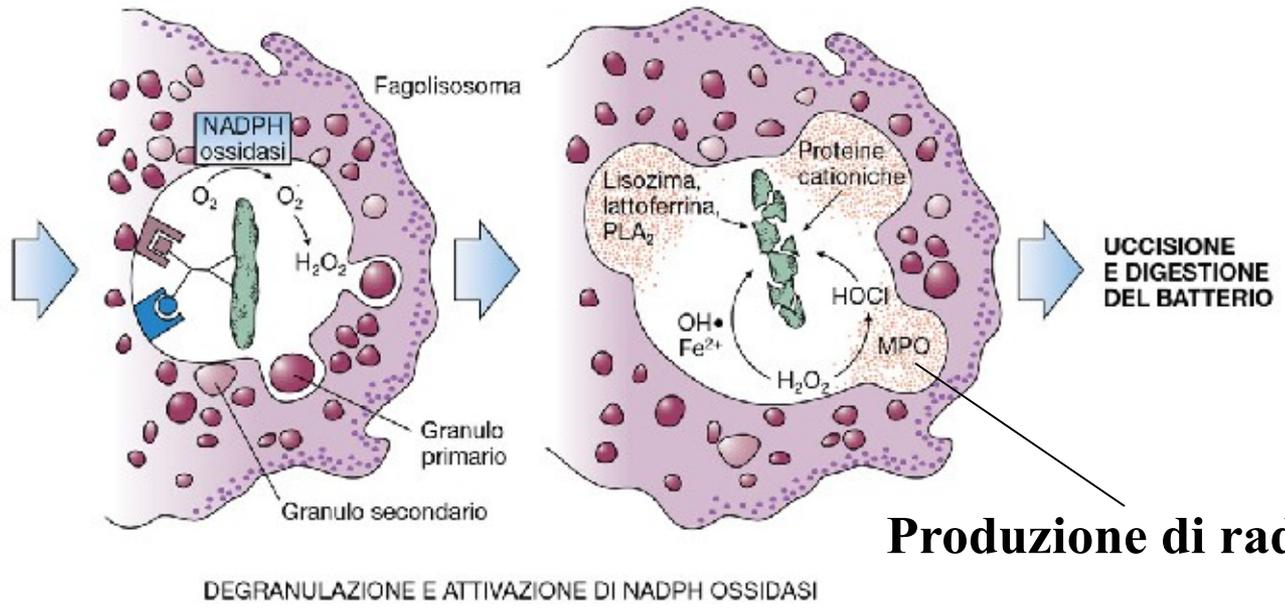
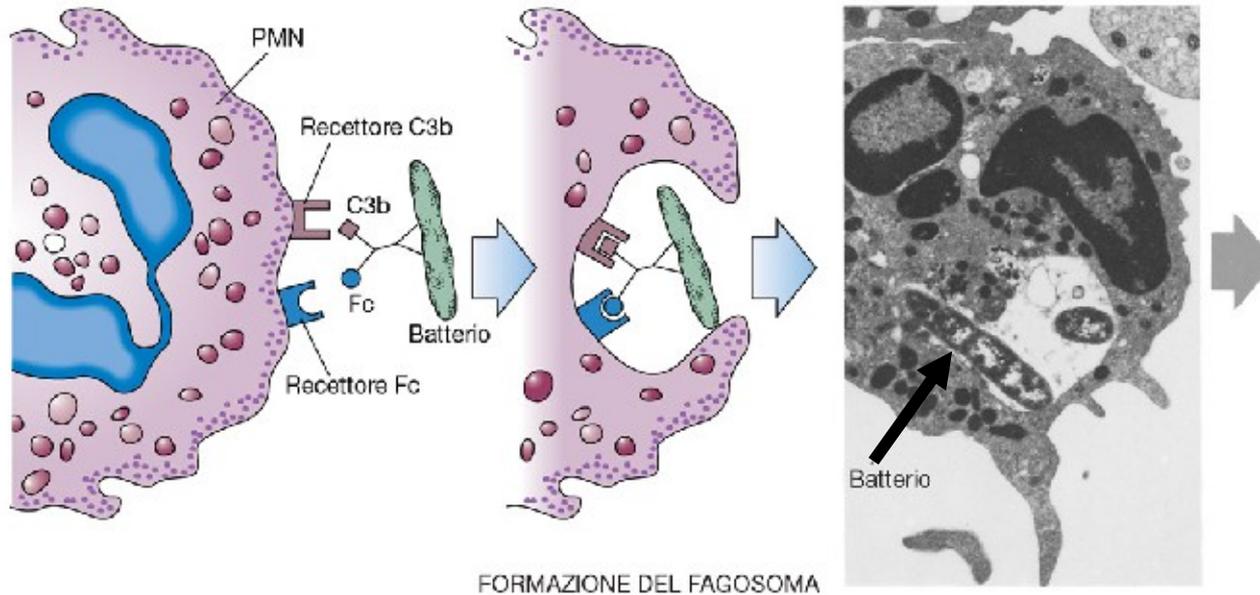
- 1) Vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare per la liberazione del C3a;
- 2) Richiamo e attivazione dei neutrofili e dei macrofagi per la fagocitosi dei microbi con il C3b adeso alla superficie del microbo (opsonizzazione);
- 3) Lisi cellulare dell'agente patogeno da parte del complesso di attacco alla membrana (MAC).



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

Regolazione del richiamo leucocitario in seguito a lesione tissutale



Produzione di radicali liberi

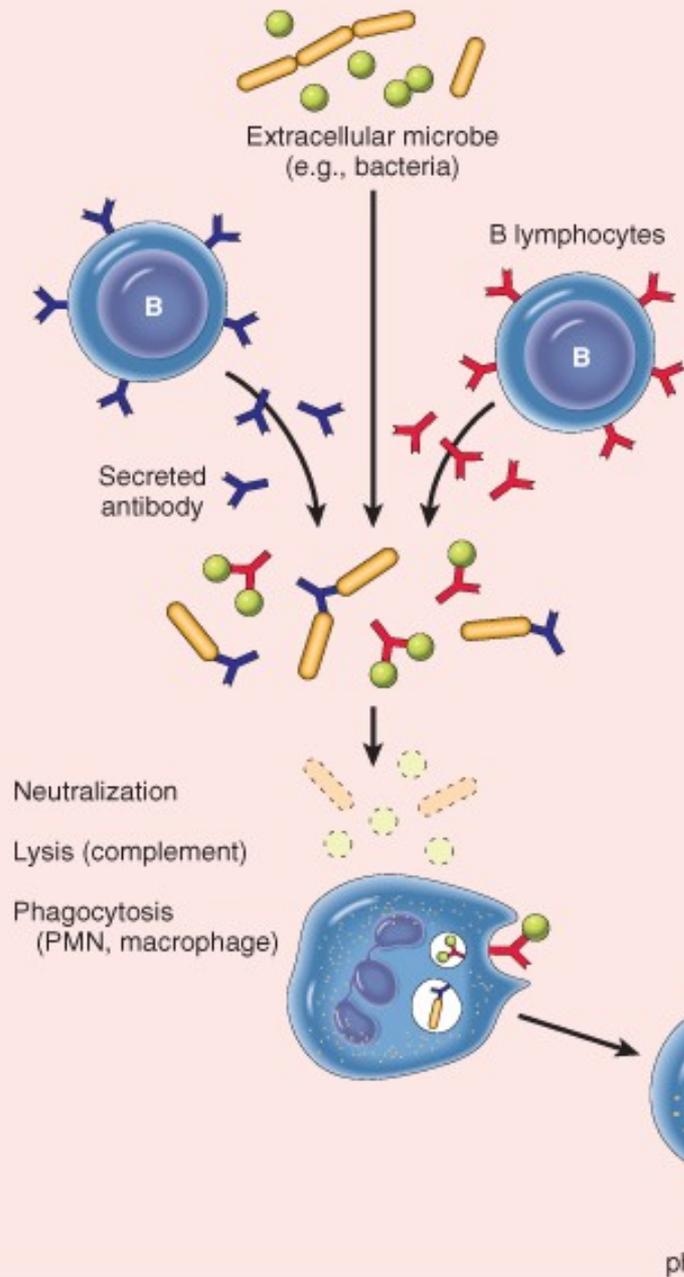
Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

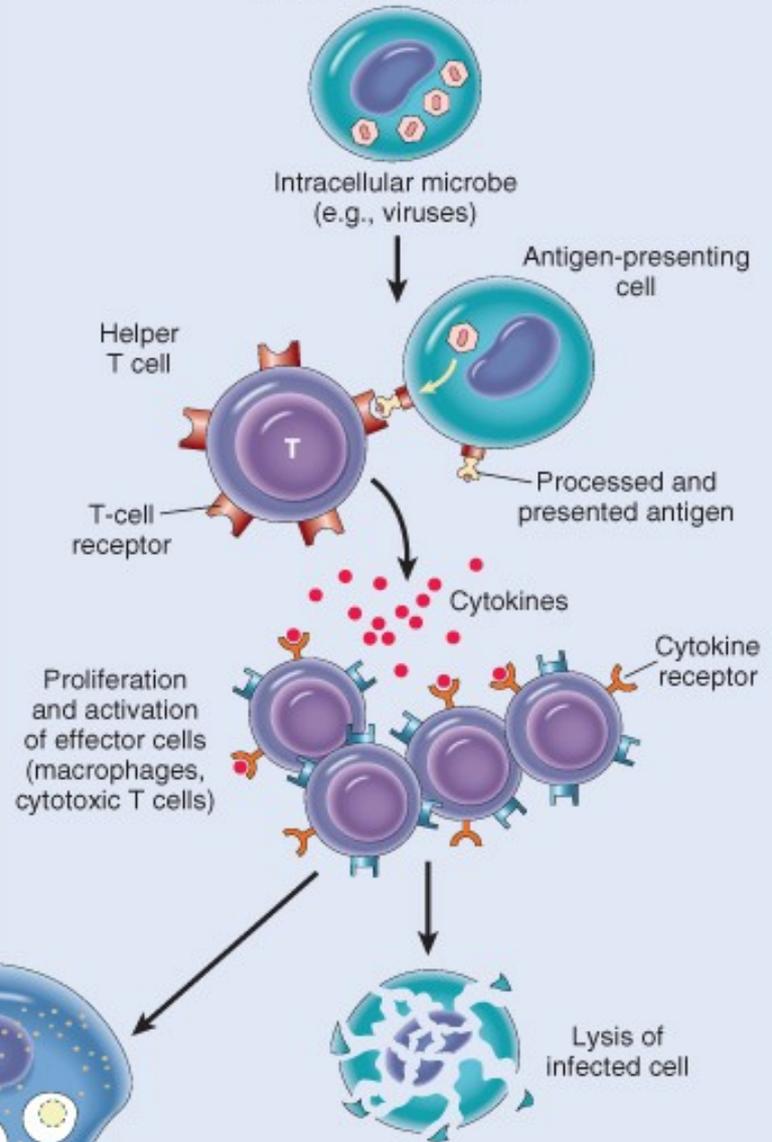
IMMUNITA' ACQUISITA

- **IMMUNITA' UMORALE** (responsabile della difesa contro i batteri extracellulari e le loro tossine). E' mediata dai **LINFOCITI B** (derivati dal midollo osseo) e dai loro prodotti di secrezione, gli **ANTICORPI**.
- **IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA** (responsabile della difesa contro microbi intracellulari). E' mediata dai **LINFOCITI T** (timo-dipendenti).

HUMORAL IMMUNITY



CELLULAR IMMUNITY



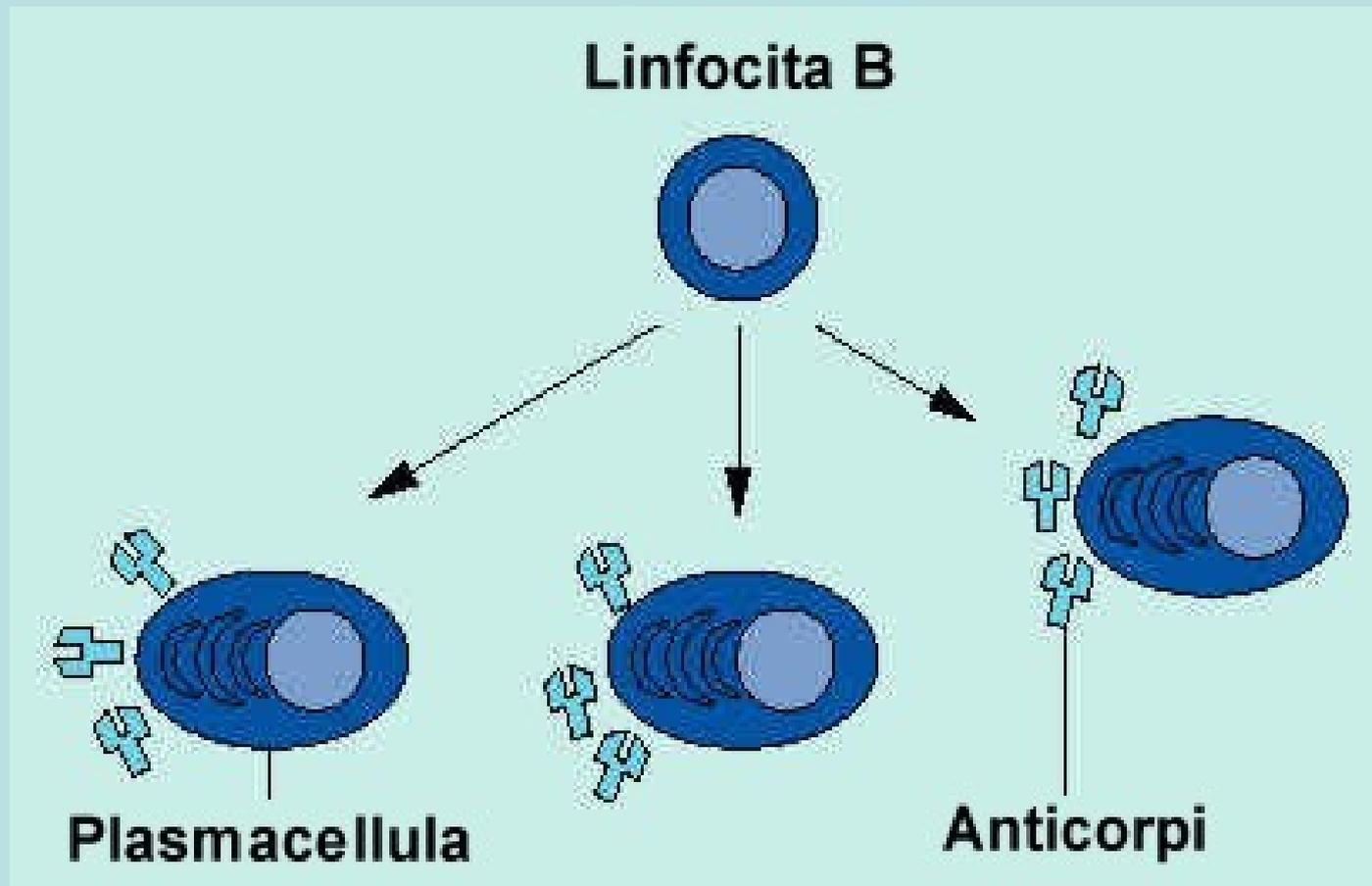
CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- **LINFOCITI B**
- **LINFOCITI T**
- **MACROFAGI**
- **CELLULE DENDRITICHE**
- **CELLULE NATURAL KILLER
(NK)**

LINFOCITI B

- **Origine e maturazione: midollo osseo.**
- **Localizzazione: sangue (10-20% dei linfociti circolanti), linfonodi, milza, tonsille, apparato digerente e respiratorio.**
- **Sono attivati da antigeni proteici e non proteici e si differenziano in plasmacellule.**
- **Le plasmacellule secernono gli anticorpi per neutralizzare ed eliminare gli antigeni.**

ATTIVAZIONE LINFOCITI B



LINFOCITI T (1)

- **Origine: midollo osseo.**
- **Differenziazione e maturazione: timo**
- **Localizzazione dei linfociti T maturi: sangue (60-70% dei linfociti circolanti), linfonodi, milza.**
- **Sono attivati da antigeni precedentemente processati dalle cellule presentanti l'antigene (macrofagi e cellule dendritiche).**

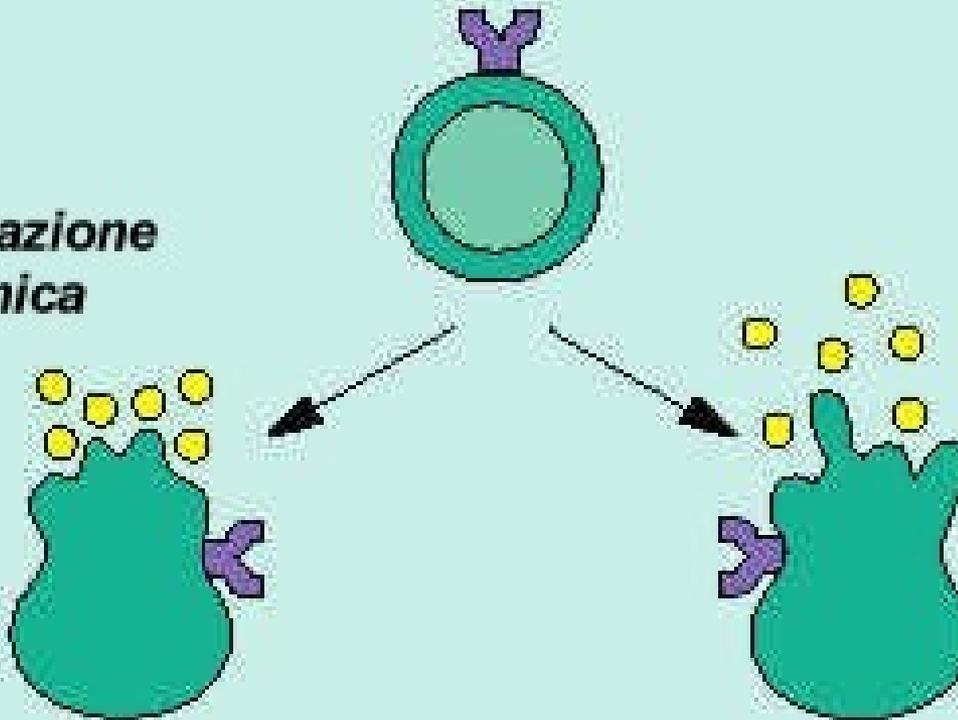
LINFOCITI T (2)

- **Il 60% è costituito dai linfociti T-helper (CD4+) che, tramite la secrezione di sostanze chiamate citochine, attivano gli altri linfociti T, i linfociti B, i macrofagi e le cellule natural killer (NK).(ma le cellule NK non erano esenti da attivazione?)**
- **Il 30% è costituita dai linfociti T-suppressor (CD8+) che hanno azione citotossica e inibitoria sulle altre cellule del sistema immunitario.**

ATTIVAZIONE LINFOCITI T

Linfocita T "a riposo"

*Stimolazione
antigenica*

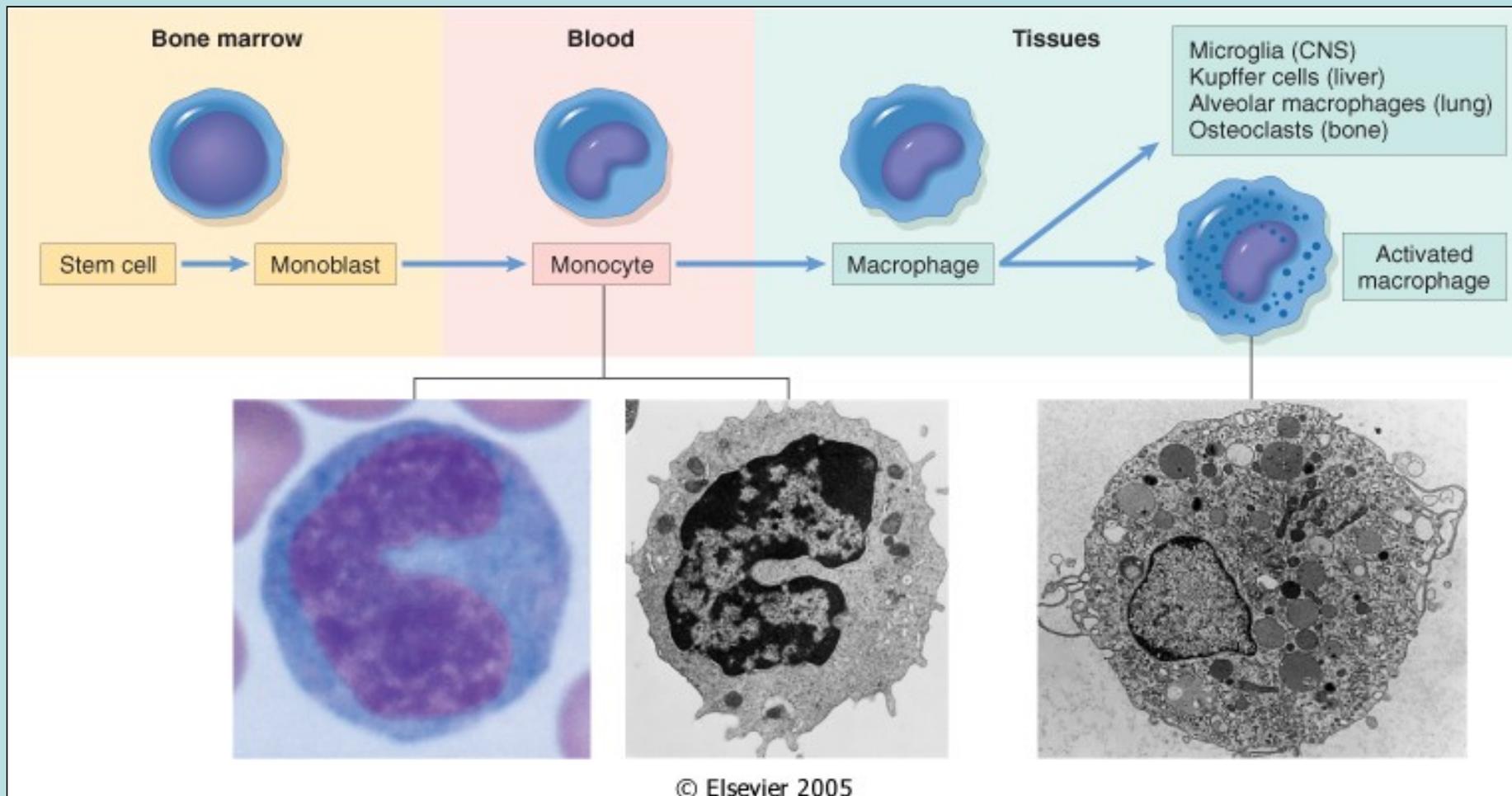


Linfocita T Helper
attivato

Linfocita T citotossico
attivato

MACROFAGI

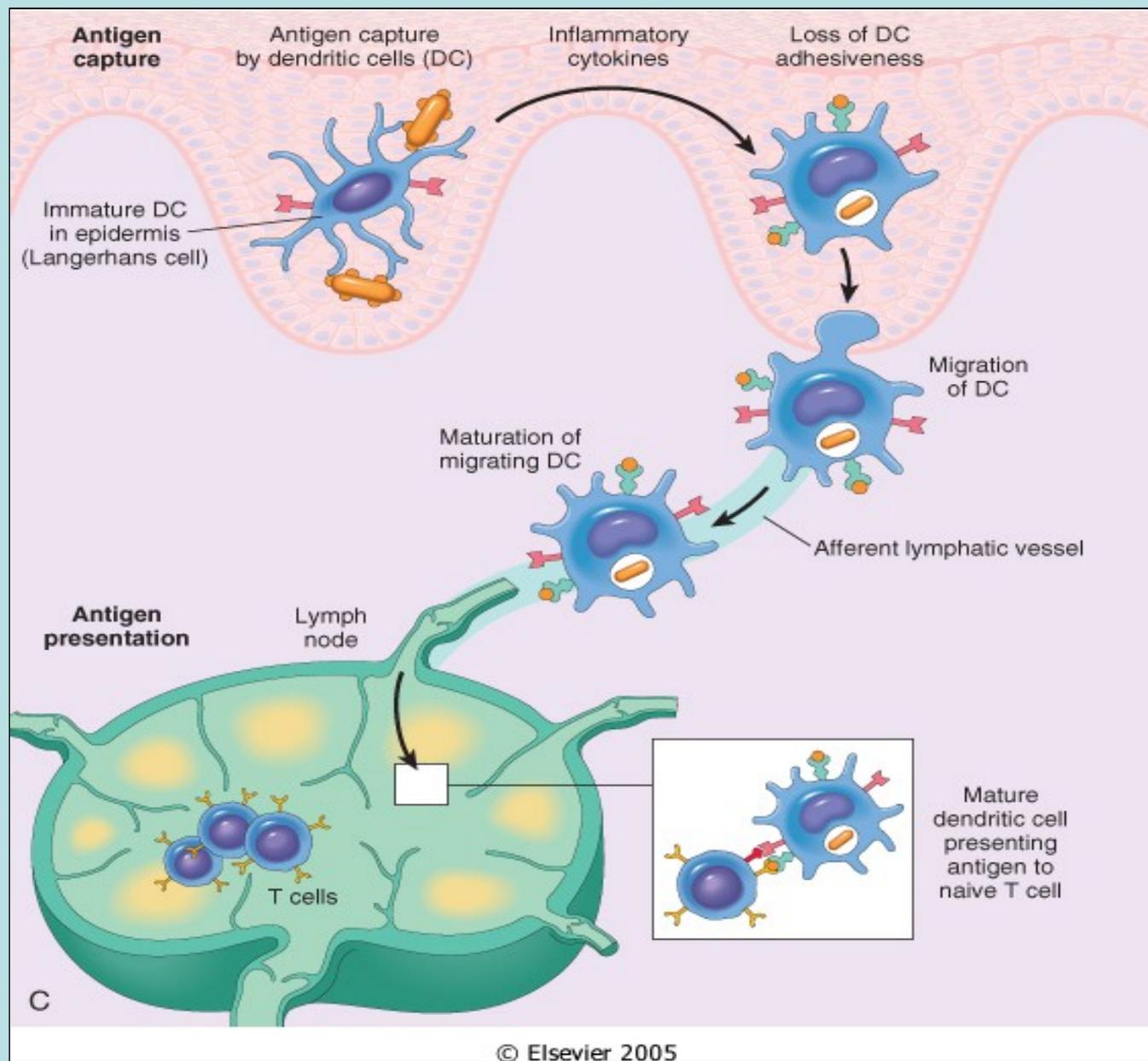
- **Origine: midollo osseo → monociti del sangue**
- **Localizzazione: tessuto connettivo in generale. Particolarmente presenti nel fegato (cellule di Kupffer), milza, linfonodi (istiociti dei seni), e polmoni (macrofagi alveolari).**
- **Fagocitano microbi ed antigeni proteici e, dopo la loro degradazione, presentano i frammenti peptidici alle cellule T.**
- **Sono attivati dalle citochine, soprattutto l'IFN- γ , prodotte dai linfociti T-helper (CD4+). Tale attività incrementa l'attività battericida dei macrofagi e aumenta la loro capacità di uccidere le cellule tumorali.**



Origine e maturazione dei macrofagi

CELLULE DENDRITICHE

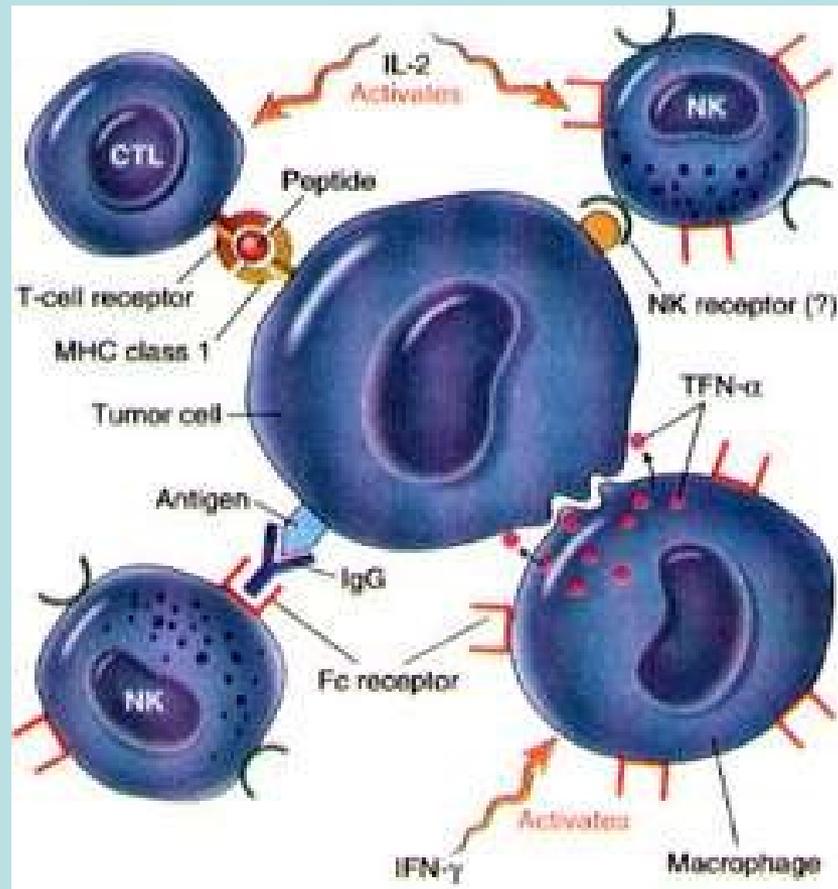
- **Caratterizzate morfologicamente dalla presenza di fini processi citoplasmatici dendritici.**
- **Sono localizzate sotto gli epiteli e negli interstizi dei tessuti dove possono essere prodotti antigeni.**
- **All'interno dell'epidermide sono chiamate **cellule di Langerhans**. In questa sede sono le più importanti cellule che presentano l'antigene ai linfociti T nella risposta immunitaria cellulo-mediata.**
- **Nei follicoli linfatici di milza e linfonodi prendono il nome di **cellule dendritiche follicolari**.**



Ruolo delle cellule dendritiche (cellule di Langerhans) nella captazione di antigeni microbici dall'epidermide e loro trasporto ai linfonodi regionali.

CELLULE NATURAL KILLER

- **Rappresentano il 10-15% dei linfociti del sangue periferico.**
- **Sono dotate di innata capacità di uccidere varie cellule tumorali e cellule infettate dai virus, senza una precedente sensibilizzazione.**
- **Rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni virali e contro alcuni tumori.**
- **Partecipano alla risposta immunitaria acquisita insieme ai linfociti T e ai macrofagi.**



Le cellule natural killer (NK), insieme ai linfociti T e ai macrofagi attivati, partecipano all'eliminazione delle cellule tumorali.

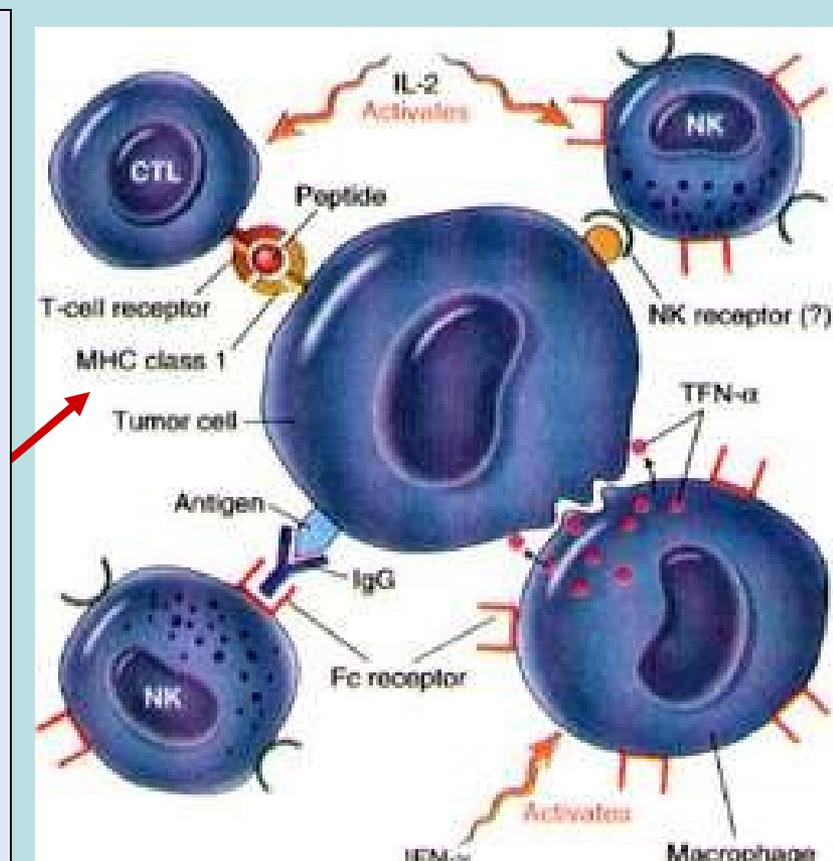
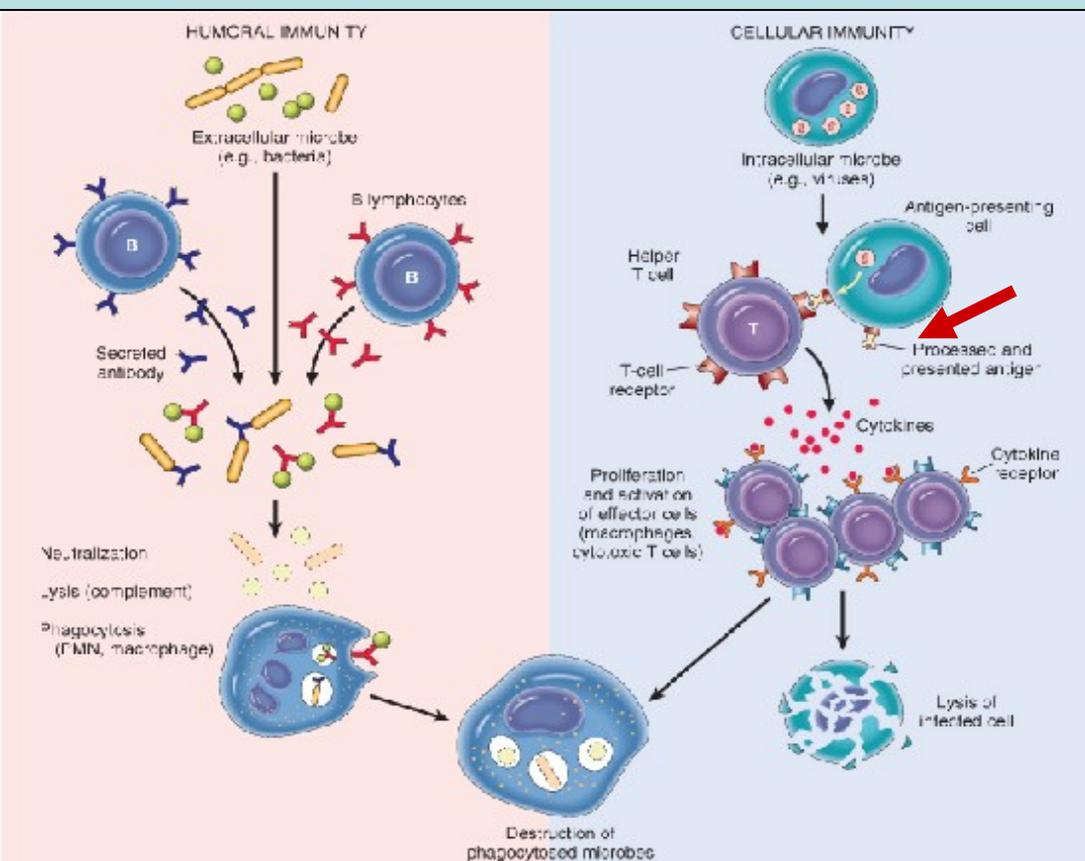
ANTIGENI DI ISTOCOMPATIBILITA' (1)

- **Sono importanti per l'induzione e la regolazione della risposta immune cellula-T mediata.**
- **Hanno la funzione di legare frammenti peptidici di proteine estranee per la presentazione alle cellule T antigene-specifiche.**
- **I geni che codificano per questi antigeni sono raggruppati nel cromosoma 6 e prendono il nome di complesso maggiore di istocompatibilità chiamato anche MHC o HLA (antigeni leucocitari umani).**
- **Per ogni gene ci sono molti alleli e ciascun individuo eredita una sequenza di questi alleli (polimorfismo).**

ANTIGENI DI ISTOCOMPATIBILITA' (2)

- **Non ci sono interazioni tra le cellule del sistema immunitario se c'è una significativa istocompatibilità.**
- **In caso contrario questi antigeni sono altamente immunogeni e sono il bersaglio del rigetto dei trapianti.**
- **Sono classificati in tre categorie: classe I, classe II e classe III.**
- **Gli antigeni di classe I si dividono in tre sottoclassi: HLA-A, HLA-B e HLA-C.**

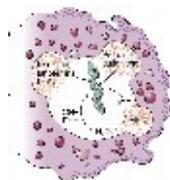
Le molecole HLA di classe II sono presenti solo su alcune cellule immunocompetenti, in grado di effettuare la presentazione dell'antigene (APC da antigen presenting cell), quali cellule dendritiche, linfociti B e macrofagi.



Le molecole di Classe I vengono espresse pressoché su tutte le cellule nucleate. Sia le molecole di classe I che quelle di classe II fungono da bersaglio per i linfociti T.

MHC I

degradazione citosolica



linfociti T "citotossici" CD8+.

MHC II

vescicole endosomiali

linfociti T "helper" CD4+.

**LA DONAZIONE E
IL TRAPIANTO DI MIDOLLO
OSSEO**

IL MIDOLLO OSSEO

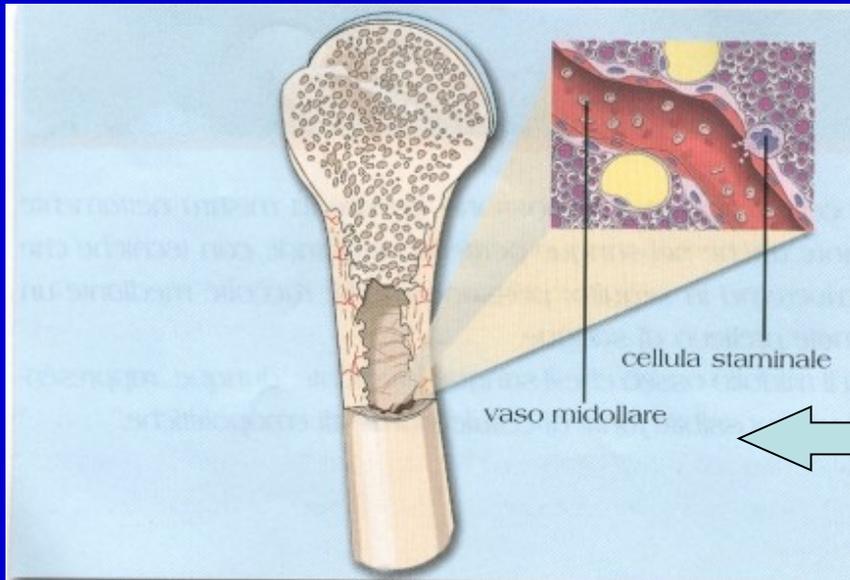
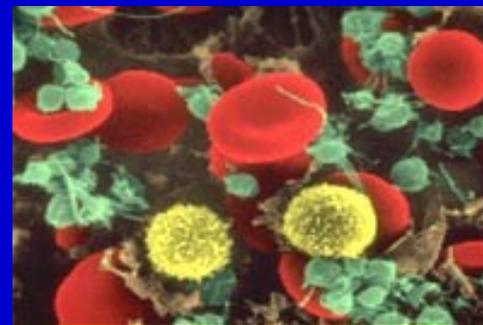
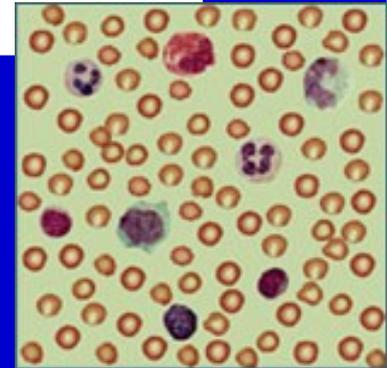
Il midollo osseo è un tessuto da cui hanno origine tutte le cellule del sangue.

Le cellule del sangue , che vengono prodotte nel midollo e poi immesse in circolo, originano da cellule progenitrici: le cellule staminali.

Cellule staminali ematopoietiche



Hanno la capacità di autorinnovarsi e di proliferare ad un ritmo molto intenso differenziandosi in elementi cellulari maturi del sangue circolante: leucociti, eritrociti, piastrine



Dove si trovano?

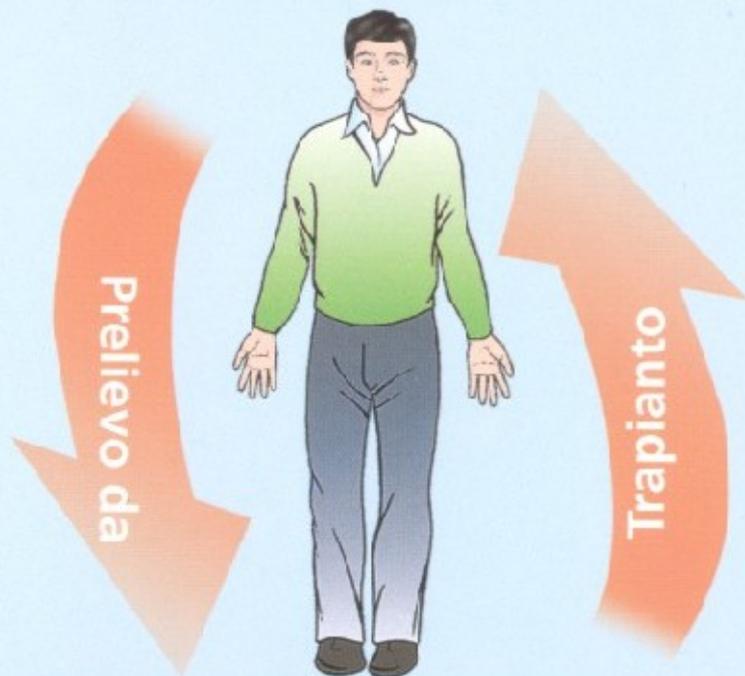
Nelle cavità delle ossa.
In particolare quelle "brevi" quali bacino, coste, sterno, etc...

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Per Trapianto di Midollo Osseo (TMO) si intende la sostituzione di un midollo osseo malato, o non funzionante, con cellule staminali sane in grado di rigenerare tutte le cellule del sangue, ricostituendo le normali funzioni ematologiche e immunologiche.

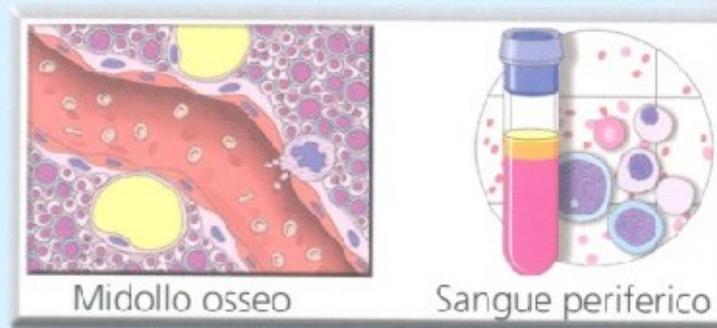
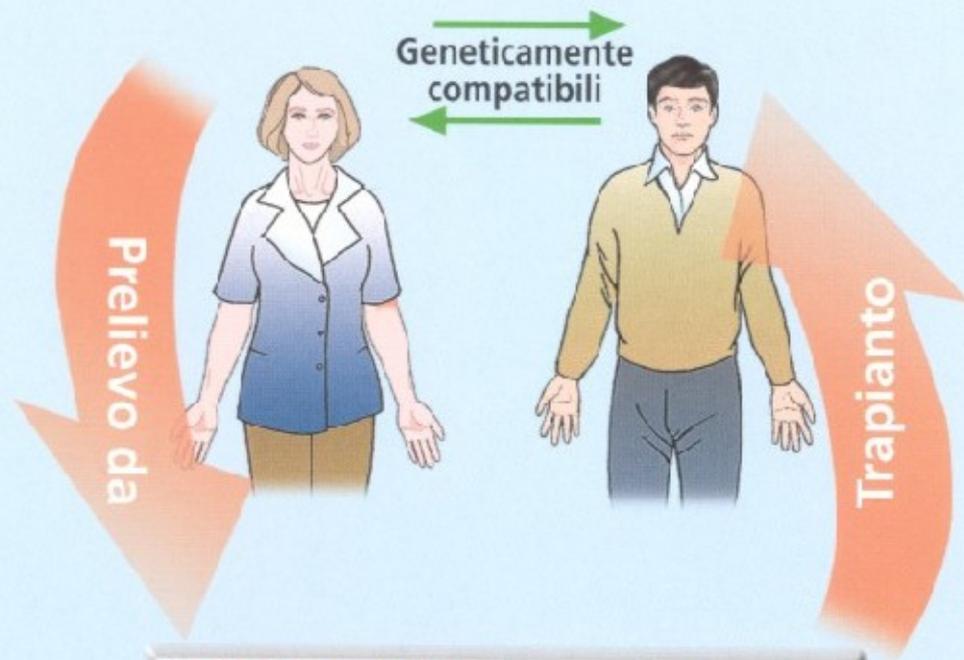
Il TMO può essere *autologo* (trapianto di midollo dello stesso paziente dopo opportuno trattamento) o *allogenico* (trapianto di midollo da un donatore sano).

TRAPIANTO AUTOLOGO



Il donatore è il paziente stesso

TRAPIANTO ALLOGENICO



Il donatore è diverso dal paziente

COSA VUOL DIRE ESSERE GENETICAMENTE COMPATIBILI ?

Ciascuno di noi possiede un patrimonio di geni, ereditati dai genitori, che, come le impronte digitali, ci caratterizza in maniera univoca.

Alcuni di questi geni controllano l'espressione di strutture *che si chiamano antigeni*, presenti sulla superficie di tutte le cellule del nostro corpo. Grazie a tali antigeni, caratteristici di un singolo individuo, il sistema immunitario riconosce le proprie cellule normali e reagisce contro quelle estranee o addirittura contro le proprie, se modificate.

Nell'uomo il gruppo di geni che controlla il "riconoscimento" dei vari tessuti dell' organismo è definito Sistema HLA (Human Leucocyte System A).

LA TIPIZZAZIONE HLA

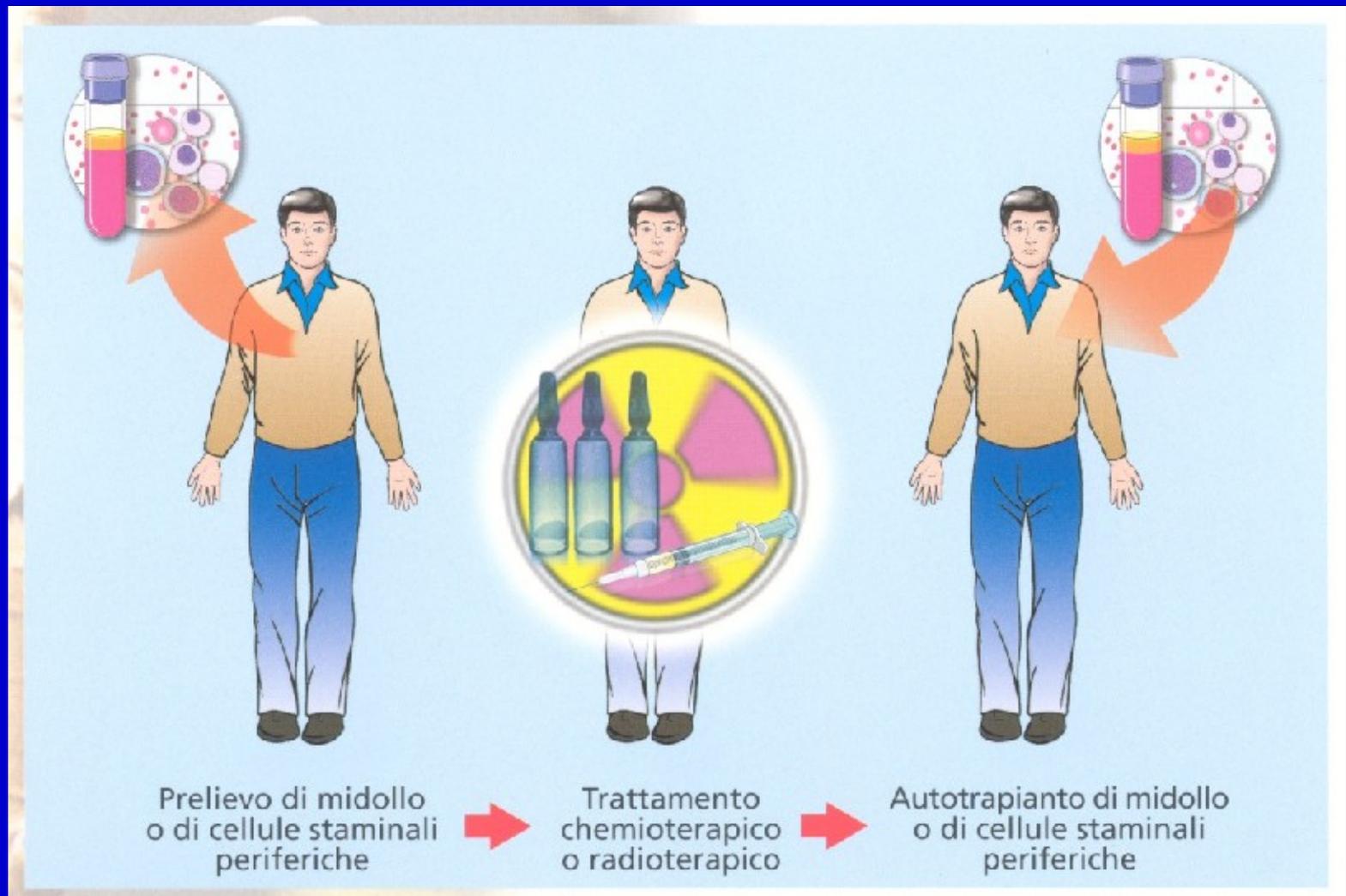
Tali caratteristiche genetiche si possono determinare eseguendo un esame del sangue che permette di analizzare gli antigeni presenti nel siero oppure direttamente i geni dell'HLA dal DNA. Tale esame (genericamente chiamati tipizzazione tessutale o tipizzazione HLA) si utilizza, in caso di trapianto, per stabilire la compatibilità tra donatore e ricevente.

Solo tra fratelli esiste una buona probabilità (25%) di ritrovare gli stessi determinanti HLA, mentre tra individui non apparentati ciò è difficilissimo.

Trapianto di midollo osseo (TMO) allogenico

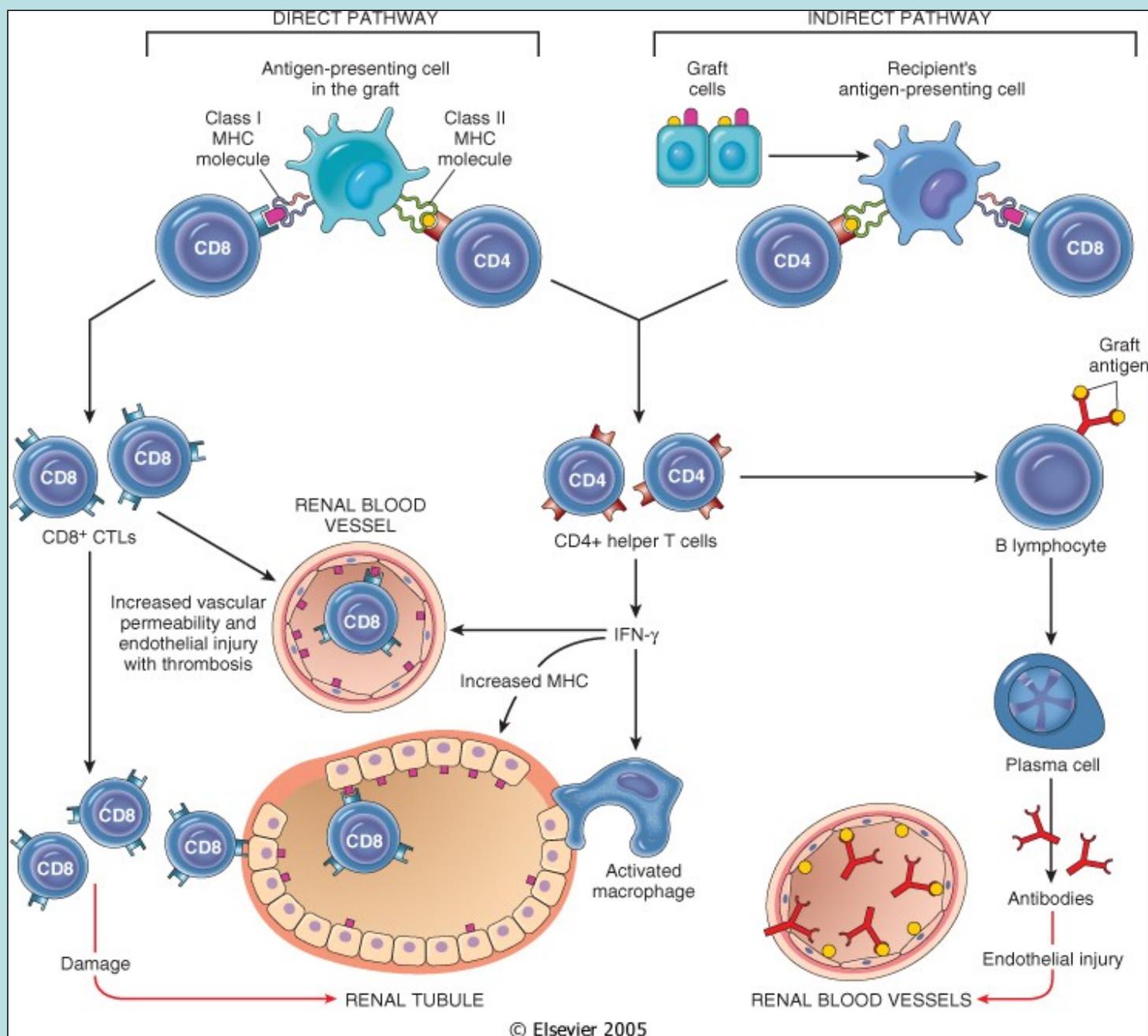


Trapianto di midollo osseo (TMO) autologo



RIGETTO DEI TRAPIANTI

- **Poiché i geni HLA sono molto polimorfi, due persone (fatta eccezione per i gemelli monozigoti), esprimono sempre antigeni HLA diversi.**
- **Il ricevente riconosce come estraneo il tessuto trapiantato tramite gli antigeni HLA e reagirà contro di esso.**
- **Il rigetto è un processo complesso in cui hanno un ruolo sia l'immunità cellulo-mediata che gli anticorpi circolanti.**



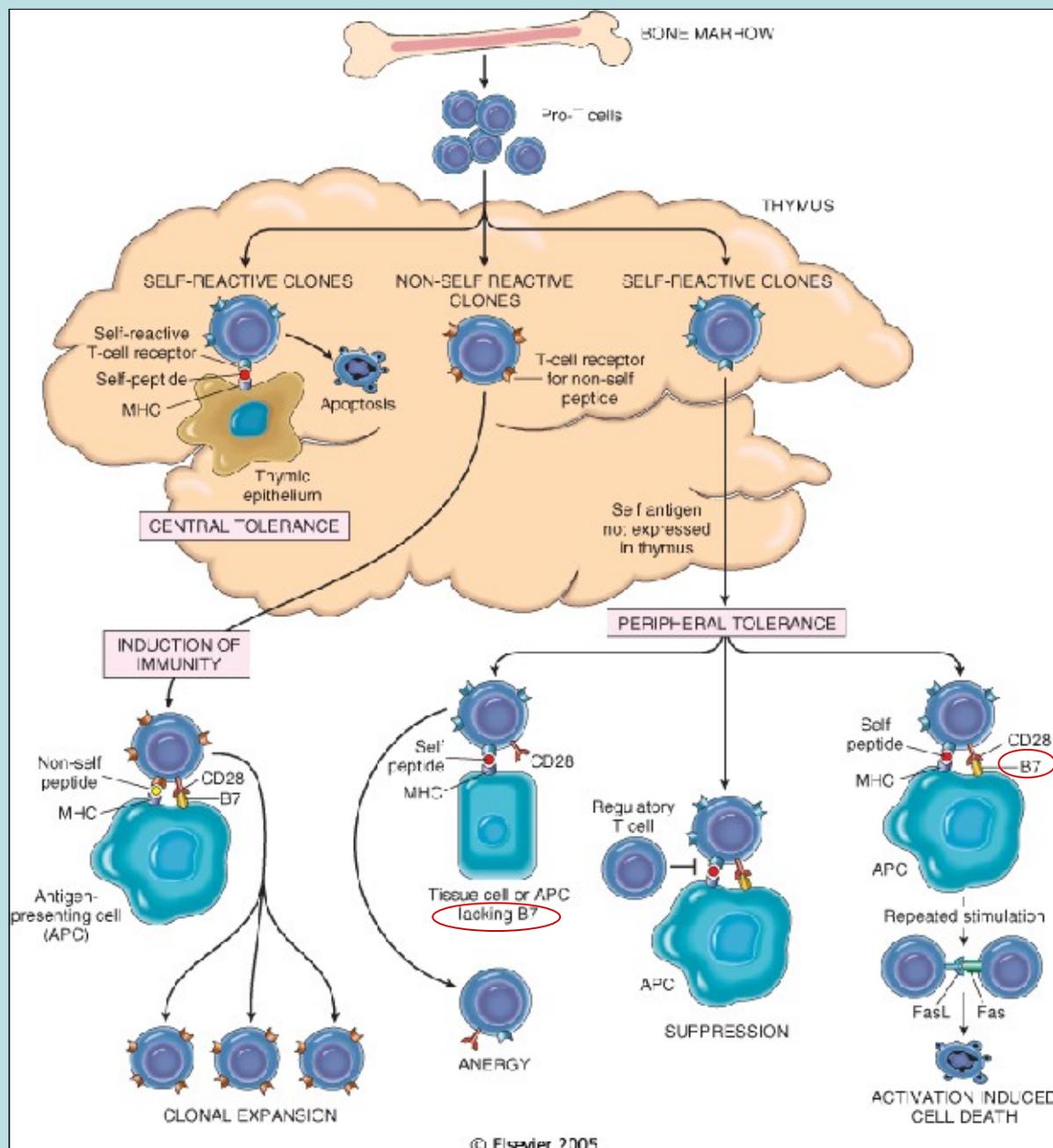
Rappresentazione schematica degli eventi che portano alla distruzione di trapianto di rene non compatibile.

Tolleranza Immunologica

- Il sistema immunitario è capace di discriminare tra il self ed il non-self. Ciò avviene in quanto abbiamo sviluppato un meccanismo di tolleranza immunologica capace di bloccare le reazioni immunitarie verso gli antigeni “self”.
- In dipendenza dalla dose di antigene a cui è sottoposto l'individuo, la tolleranza immunologica si può stabilire anche verso antigeni “non-self”.
- Tolleranza centrale: si stabilisce per delezione clonale dei linfociti T (nel timo) e dei linfociti B (nel midollo) autoreattivi, cioè che interagiscono con autoantigeni (self). Il clone di linfociti T esprimenti il TCR che riconosce l'autoantigene, o il clone di linfociti B che esprime l'IgM specifico per l'autoantigene viene eliminato per apoptosi.
- Viene detta Tolleranza centrale, in quanto i linfociti T e B autoreattivi sono eliminati negli organi linfoidi primari (timo e midollo osseo) durante la maturazione dei linfociti.

Malattie autoimmuni

- **Mancanza di tolleranza immunitaria centrale o periferica.**
- **Si sviluppa una risposta immunologica verso i propri organi e tessuti.**
- **Inizialmente si pensava fosse la conseguenza di mutazioni del TCR inizialmente specifico per un antigene estraneo e poi mutato a riconoscere un autoantigene. Non è vero.**
- **E' ormai chiaro che i linfociti T autoreattivi sono una componente normale del nostro sistema immunitario; solo che "scappano" dai meccanismi di eliminazione della tolleranza immunitaria.**



Meccanismi coinvolti nella tolleranza centrale e periferica

Malattie autoimmuni

Organo-specifiche

- **Risposta immunitaria verso antigeni specifici di un unico organo o ghiandola.**
- **Le manifestazioni cliniche sono limitate a quell'organo.**

Sistemiche

- **Risposta immunitaria verso antigeni presenti in più organi e tessuti e pertanto coinvolgono più organi e tessuti.**