

# CORSO INTEGRATO DI IMMUNOLOGIA ED IMMUNOPATOLOGIA

## DOCENTI

Proff.ri Vera Del Gobbo (coordinatore); Roberto Testi

Dott.ri Florence Malisan; Ivano Condò

## SVOLGIMENTO DEL CORSO:

**I parte. Immunologia**

**II parte. Immunopatologia**

# LIBRI DI TESTO CONSIGLIATI

□ IMMUNOBIOLOGIA

**JANEWAY- TRAVERS**

**PICCIN 2010**

□ IMMUNOLOGIA CELLULARE E  
MOLECOLARE

**ABBAS – LICHTMAN**

**MASSON 2010**

## MODALITA' D'ESAME:

➤ **PROVA SCRITTA** con 30 DOMANE A RISPOSTA MULTIPLA (5 risposte di cui una sola è giusta). IL SUPERAMENTO (SI DEVE RAGGIUNGERE IL 18) CONFERISCE **L'IDONEITA'**.

L'OTTENIMENTO DELL'IDONEITA' PERMETTE DI ACCEDERE ALLA PROVA ORALE ed E' VALIDA PER TUTTO L'ANNO ACCADEMICO in corso,

➤ **PROVA ORALE:** SI PUO' SOSTENERE NELLO STESSO APPELLO IN CUI SI E' OTTENUTA L'IDONEITA' O NEGLI APPELLI SUCCESSIVI DELLO STESSO ANNO ACCADEMICO.

**QUANDO SI SOSTENGONO LE  
PROVE SCRITTE PER L'IDONEITA'?**

**LE PROVE SCRITTE CHE SERVONO PER  
OTTENERE L'IDONEITA' SI POSSONO  
SOSTENERE**

**ESCLUSIVAMENTE**

**NEGLI APPELLI ORDINARI**

**E NON IN QUELLI STRAORDINARI**

**(DICEMBRE E APRILE)**

# DATE ESAMI A.A. 2010/2011

## SESSIONE ESTIVA

8 GIUGNO **Scritto (Idoneità)**

9 GIUGNO **Orale**

6 LUGLIO **Scritto (Idoneità)**

7 e 8 LUGLIO **Orale**

## SESSIONE AUTUNNALE

13 e 27 SETTEMBRE **Scritto (Idoneità)**

14 e 28 SETTEMBRE **Orale**

## Argomento della lezione

- **Definizione di Immunità e di Sistema Immunitario**
- **Immunità Innata ed Acquisita: definizioni e componenti**
- **Tipi di Immunità Acquisita**
- **Caratteristiche delle risposte immunitarie acquisite**

Con il termine **IMMUNITA'** si indica la protezione dalle malattie, le quali possono essere di origine infettiva o causate da sostanze estranee di natura non infettiva.

L'insieme delle cellule, tessuti e molecole responsabili dell'immunità si definisce:

### **SISTEMA IMMUNITARIO**

La sequenza di reazioni che si verificano in seguito al legame tra le cellule e/o le molecole del sistema immunitario con l'elemento estraneo si definisce:

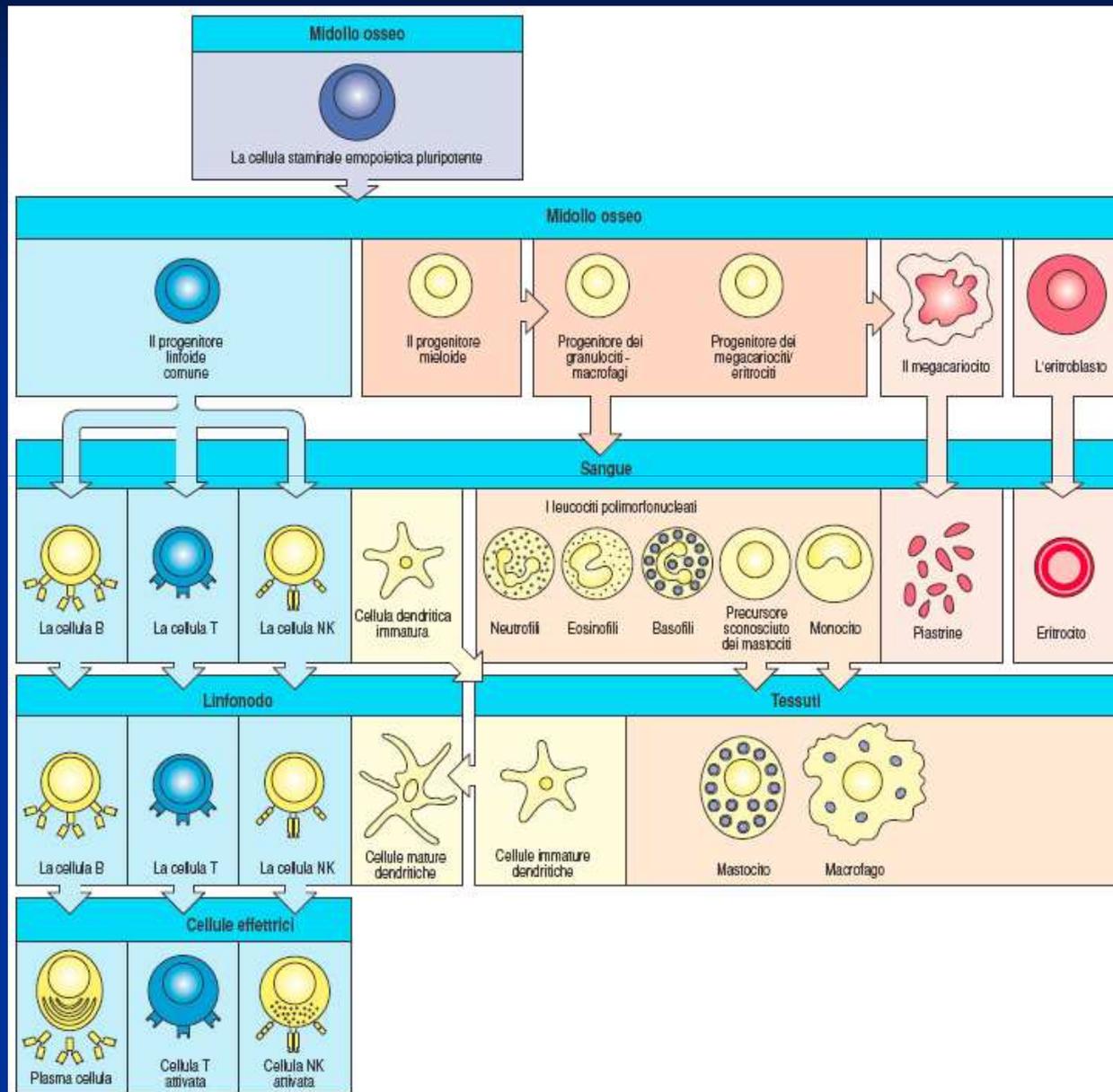
### **RISPOSTA IMMUNITARIA**

# Funzione del sistema immunitario

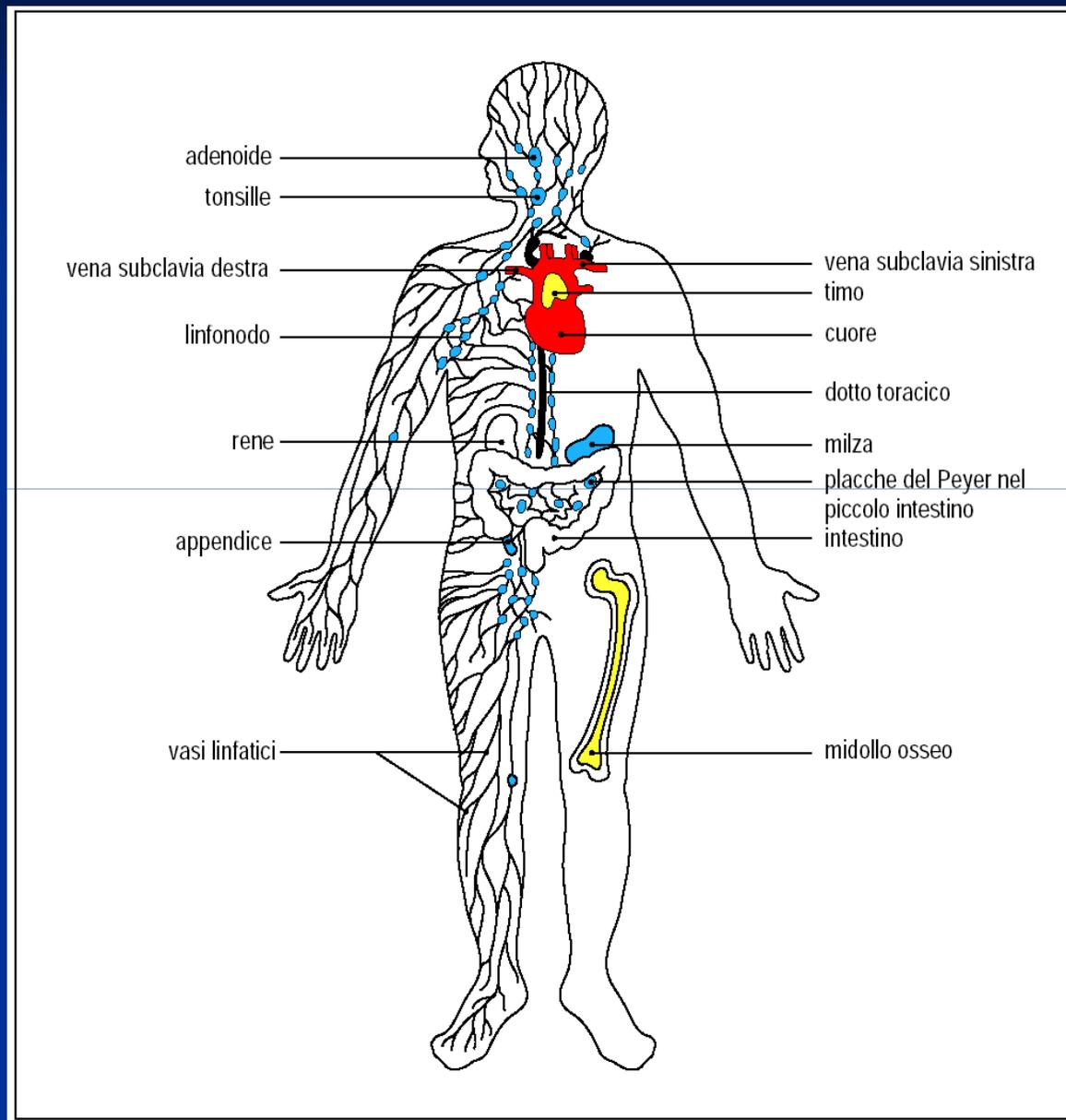
- ◆ **Fisiologico:**
  - ◆ Protezione dai microrganismi
  - ◆ Eliminazione delle cellule alterate
- ◆ **Patologico:**
  - ◆ Ipersensibilita'
  - ◆ Autoimmunita'
  - ◆ Immunodeficienza

# COMPONENTI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

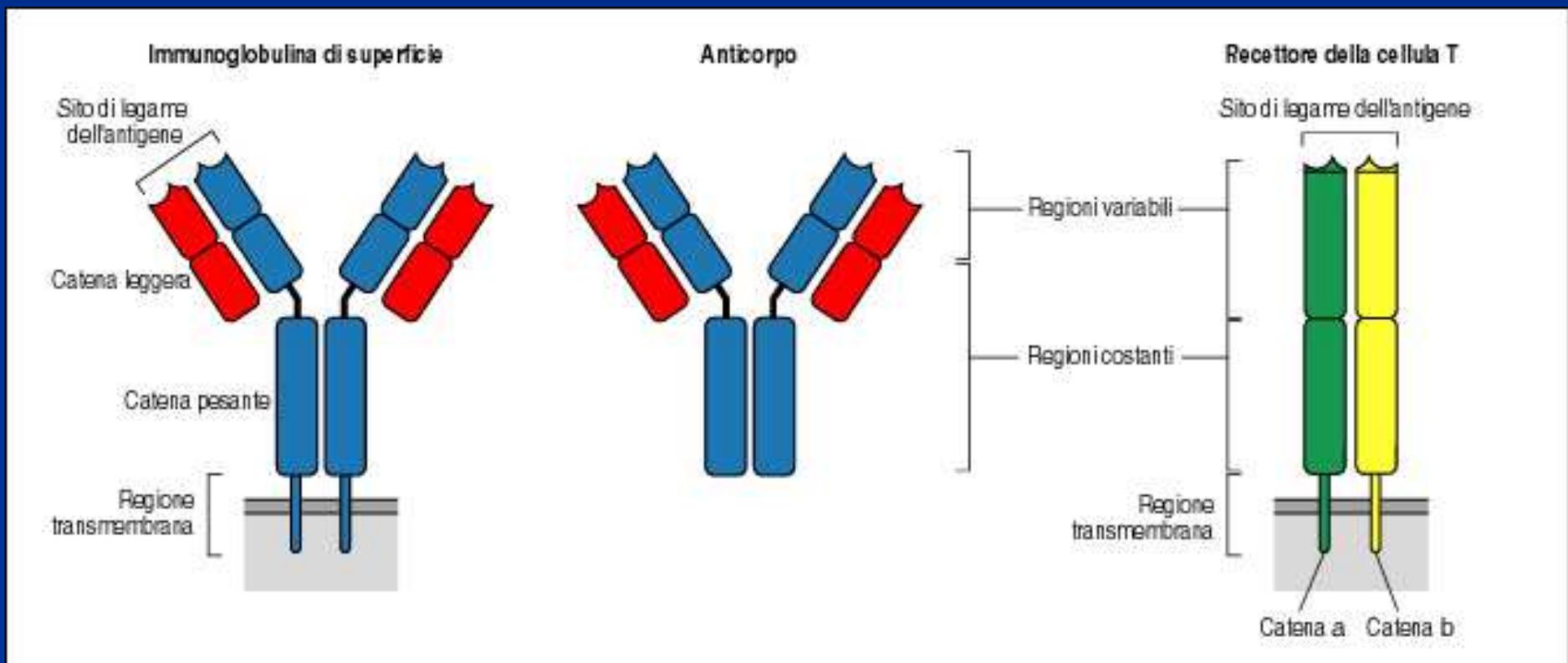
# Cellule



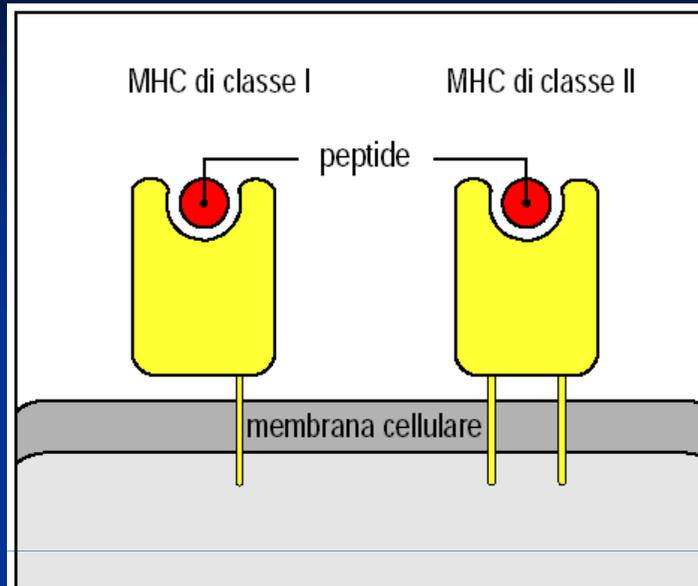
# ORGANI LINFATICI



# MOLECOLE (a)

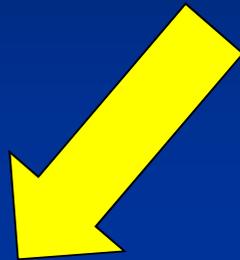


# MOLECOLE (b)



**Fig. 1.27** Le molecole MHC espongono i frammenti peptidici degli antigeni sulla superficie cellulare. Le molecole MHC sono proteine di membrana il cui dominio extracellulare forma una tasca nel quale si lega il frammento peptidico. Questi frammenti che derivano dalle proteine degradate all'interno delle cellule includono gli antigeni estranei e sono legati alle molecole MHC appena sintetizzate prima che queste raggiungano la superficie. Ci sono due tipi di molecole MHC – MHC di classe I e MHC di classe II – con struttura e funzioni correlate ma differenti.

# RISPOSTA IMMUNITARIA



## INNATA

**È presente dalla  
nascita**



## ACQUISITA

**Si sviluppa solo in risposta  
ad un'infezione o ad una  
sostanza estranea**

## Immunità Innata ed Acquisita

L'Immunità Innata o Naturale agisce immediatamente e costituisce la prima linea di difesa nei confronti delle infezioni. **E' ASPECIFICA.**

L'Immunità acquisita, si sviluppa più lentamente ed è **SPECIFICA**, cioè reagisce nei confronti di una determinata sostanza estranea all'organismo, definita **ANTIGENE**

# ANTIGENE

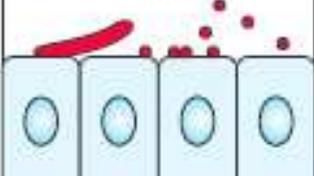
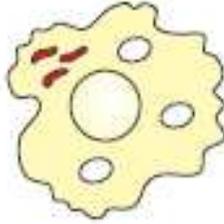
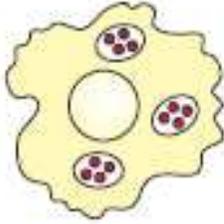
ANTIGENE è una **molecola** (tossina batterica, farmaco), **un microrganismo** (batterio, virus, parassita) od una **cellula** che non appartiene ad un organismo ed è quindi **ESTRANEA**.

Tutte le molecole o le cellule di uno stesso organismo si definiscono **SELF**; mentre le molecole, i patogeni e le cellule estranee e/o alterate si definiscono **NON SELF**.

Batteri	Cocchi Gram (+)	Stafilococchi	<i>Staphylococcus aureus</i>
		Streptococchi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Strep. pyogenes</i>
	Cocchi Gram (-)	Neisseriae	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>
	Bacilli Gram (+)		<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
	Bacilli Gram (-)		<i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
	Batteri anaerobi	Clostridia	<i>Clostridium tetani</i> , <i>C. botulinum</i> , <i>C. perfringens</i>
	Spirocheti	Spirocheti	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Leptospira interrogans</i>
	Attinobatteri	Micobatteri	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. avium</i>
	Protobatteri	Rickettsie	<i>Rickettsia prowazekii</i>
	Clamidie	Clamidie	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	Mollicutes	Micoplasmi	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Funghi	Ascomiceti		<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Protozoi			<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
Vermi	Nematodi	Intestinale	<i>Trichuris trichura</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>
		Tessutale	<i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Loa loa</i> , <i>Dracuncula medinensis</i>
	Trematodi	Ematica, epatica	<i>Schistosoma</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>

Alcune cause comuni di malattia negli esseri umani

	Virus a DNA	Adenovirus	Adenovirus umani (per es. tipi 3, 4, e 7)	
		Herpesvirus	Herpes simplex, varicella-zoster, virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, HHV8	
		Poxvirus	Virus del vaiolo, virus vaccino	
		Parvovirus	Parvovirus umano	
		Papovavirus	Virus del papilloma	
		Hepadnavirus	Virus dell'epatite B	
		Ortomixovirus	Virus dell'influenza	
	Virus	Virus a RNA	Paramixovirus	Virus della parotite epidemica, virus del morbillo, virus respiratorio sinciziale
			Coronavirus	Virus del raffreddore comune, SARS
			Picornavirus	Virus della poliomielite, virus Coxackie, virus dell'epatite A, rinovirus
Reovirus			Rotavirus, reovirus	
Togavirus			Virus della rosolia, virus dell'encefalite da artropodi	
Flavivirus			Virus da artropodi (febbre gialla, dengue)	
Arenavirus			Virus della coriomeningite linfocitaria, virus della febbre Lassa	
Rhabdovirus			Virus della rabbia	
Retrovirus			Virus della leucemia umana a cellule T, HIV	

	Extracellulari		Intracellulari	
	Spazi interstiziali, sangue, linfa	Superfici epiteliali	Citoplasmatici	Vescicolari
Siti di infezione				
Organismi	Virus Batteri Protozoi Funghi Vermi	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Vermi	Virus <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoi	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Listeria</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp.
Immunità protettiva	Complemento Fagocitosi Anticorpi	Peptidi antimicrobici Anticorpi, specialmente IgA	Cellule NK Cellule T citotossiche	Attivazione dei macrofagi dipendente da cellule T e NK

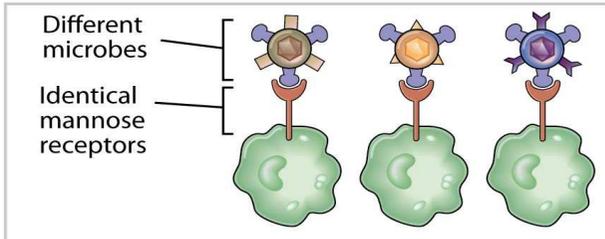
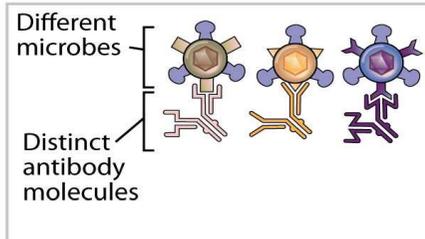
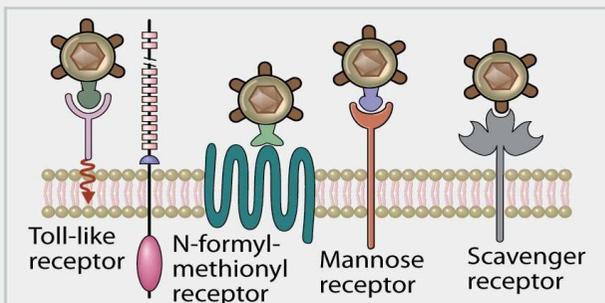
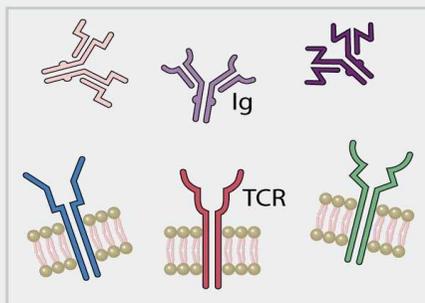
# Caratteristiche e differenze tra l'Immunità Innata ed Acquisita

## Immunità Innata

## Immunità Acquisita

- |  |  |
|--|--|
|  Indipendente dall'antigene |  Antigene dipendente      |
|  Non antigene specifica   |  Antigene specifica     |
|  Risposta rapida          |  Risposta lenta         |
|  Nessuna memoria          |  Sviluppo della memoria |

# Caratteristiche e differenze tra l'Immunità Innata ed Acquisita (2)

	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	<p>For structures shared by classes of microbes ("pathogen-associated molecular patterns")</p>  <p>Different microbes Identical mannose receptors</p>	<p>For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens</p>  <p>Different microbes Distinct antibody molecules</p>
Receptors	<p>Encoded in germline; limited diversity ("pattern recognition receptors")</p>  <p>Toll-like receptor N-formyl-methionyl receptor Mannose receptor Scavenger receptor</p>	<p>Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity</p>  <p>Ig TCR</p>
Distribution of receptors	<p>Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage</p>	<p>Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors</p>
Discrimination between self and nonself	<p>Yes; host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions</p>	<p>Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)</p>

# Componenti del sistema immunitario innato ed acquisito

Innato

Acquisito

Umorali

Cellulari

Umorali

Cellulari

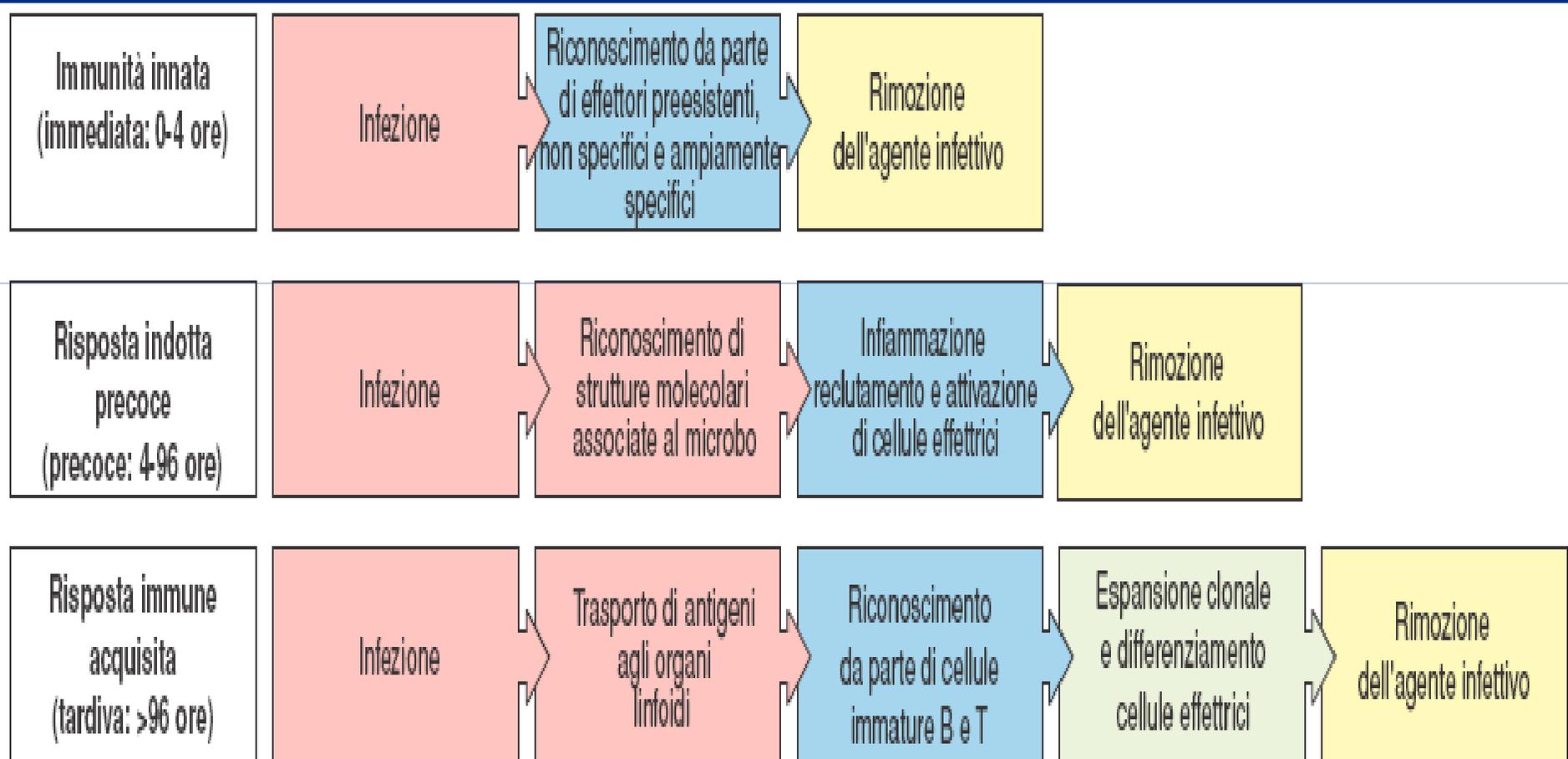
complemento,  
lisozima  
citochine  
infiammatorie.

macrofagi,  
granulociti,  
cellule  
dendritiche, NK

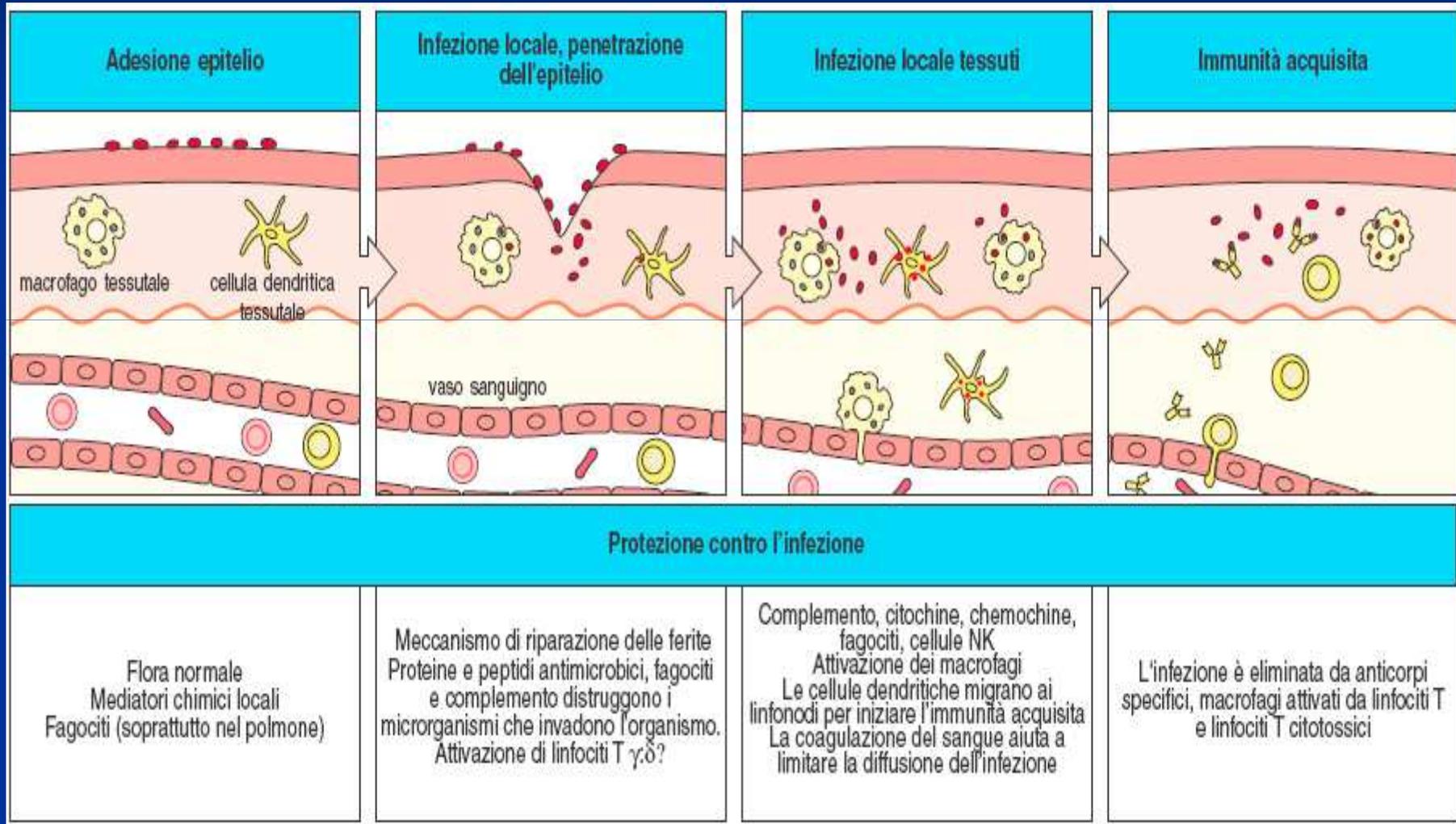
anticorpi

Cellule B  
Cellule T

# Sviluppo temporale della risposta immunitaria



# Fasi della risposta immunitaria



# IMMUNITA' INNATA

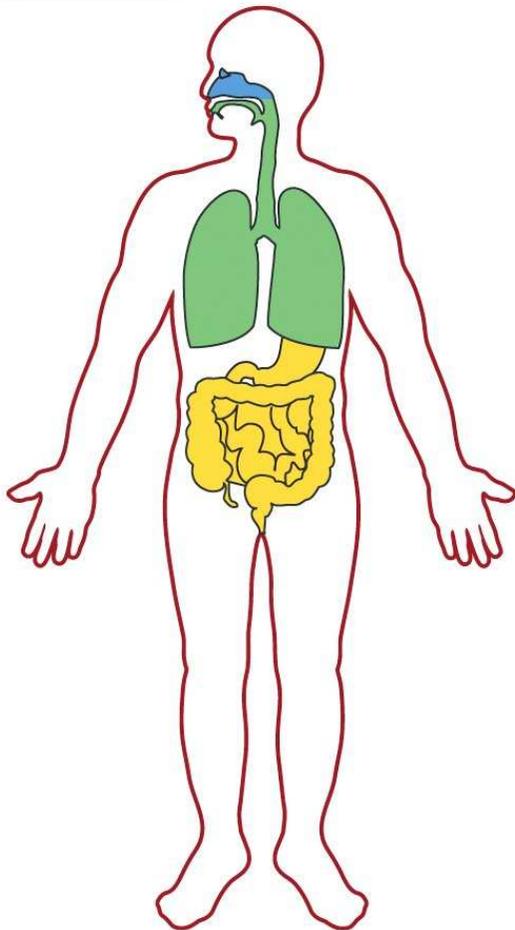
# Immunita' innata

- 1. Costituisce la prima linea di difesa che impedisce e/o contrasta il diffondersi dell'infezione e può avere barriere:
  - **Meccaniche:** cute (ferite, bruciature, morsi degli insetti) epiteli (nasofaringe, bocca, respiratoria, intestinale urogenitale) (produzione di defensine e catelicidine).
  - **Chimiche** (acidi grassi, enzimi, pH, peptidi antimicrobici)
  - **Microbiologiche** (normale flora batterica)
  - **Solubili** (complemento, proteine della fase acuta)
  - **Cellulari** (macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, NK)

Modi di infezione per i patogeni			
Via di entrata	Modo di trasmissione	Patogeno	Malattia
<b>Superficie delle mucose</b>			
Vie aeree	Goccioline inalate	Influenza virus	Influenza
	Spore	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite da meningococco
		<i>Bacillus anthracis</i>	Antrace da inalazione
Apparato gastrointestinale	Cibo o acqua contaminato/a	<i>Salmonella typhi</i>	Febbre tifoide
		Rotavirus	Diarrea
Apparato riproduttivo	Contatto fisico	<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide
		HIV	AIDS
<b>Epiteli esterni</b>			
Superficie esterna	Contatto fisico	<i>Trichophyton</i>	Piede d'atleta
Ferite e abrasioni	Abrasioni minori della cute	<i>Bacillus anthracis</i>	Antrace cutaneo
	Punture, ferite	<i>Clostridium tetani</i>	Tetano
	Cura animali infetti	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
Puntura di insetti	Punture zanzara ( <i>Aedes aegypti</i> )	Flavivirus	Febbre gialla
	Punture di zecca	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Malattia di Lyme
	Punture zanzara ( <i>Anopheles</i> )	<i>Plasmodium</i> spp.	Malaria

# Barriere meccaniche, chimiche e microbiologiche contro i patogeni

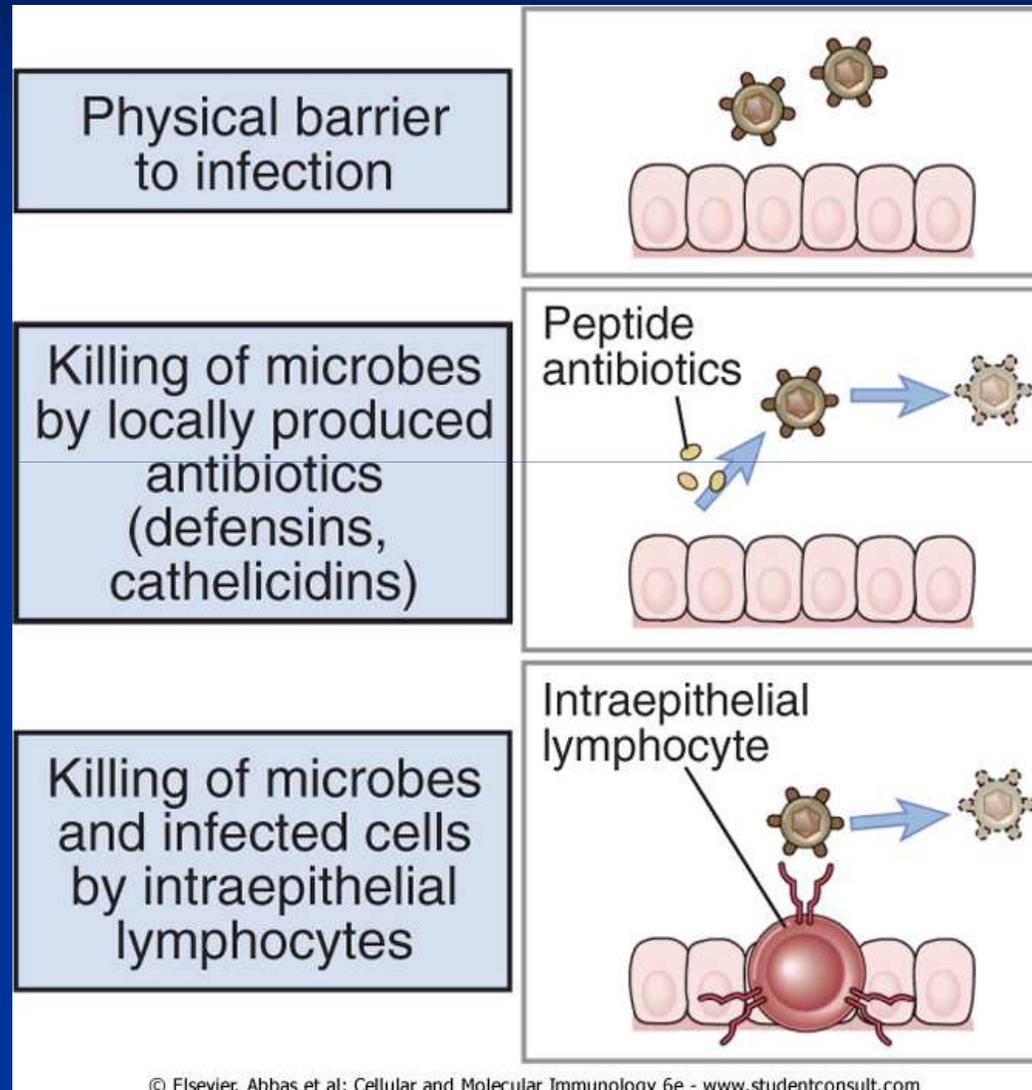
## Intrinsic epithelial barriers to infection



	Cute	Intestino	Polmoni	Occhi/naso
Meccanica	Cellule epiteliali unite da giunzioni salde			
	Flusso longitudinale aria o fluidi		Movimento di muco mediato da ciglia	Lacrime Cilia nasali
Chimica	Acidi grassi	Basso pH		Enzimi nelle lacrime (lisozima)
		Enzimi (pepsina)		
	Peptidi antibatterici			
Microbiologica	Flora normale			

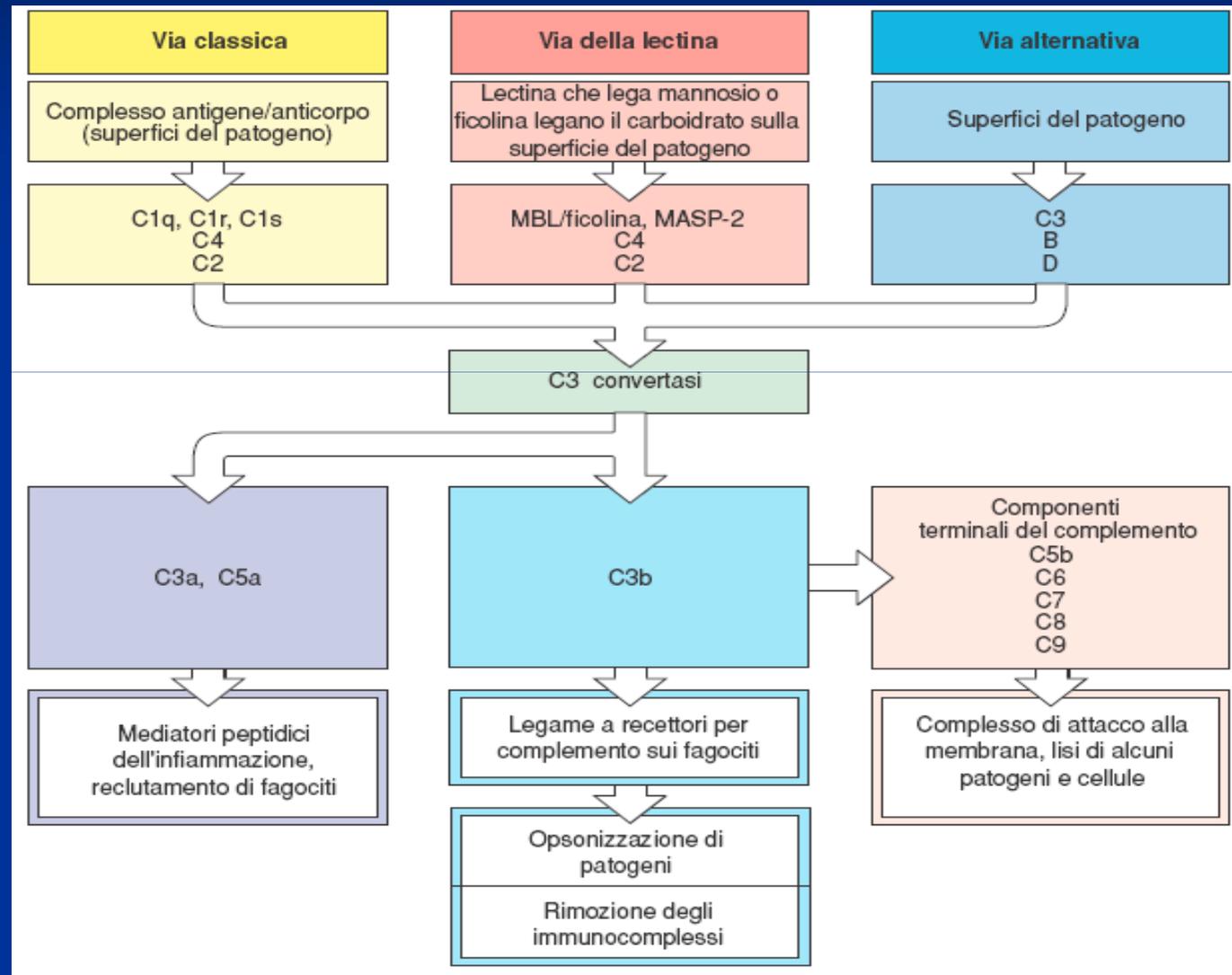
Figure 2-4 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Barriere meccaniche



# Barriere solubili

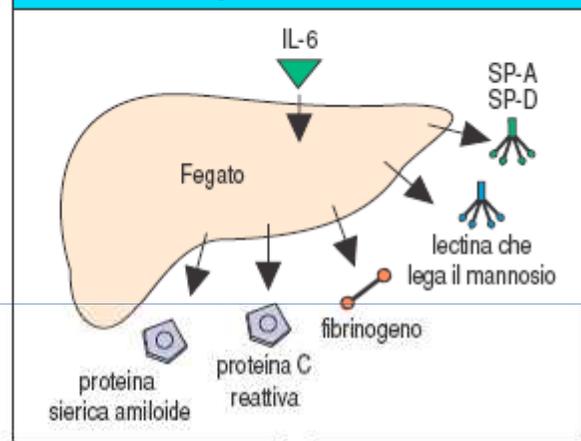
## COMPLEMENTO



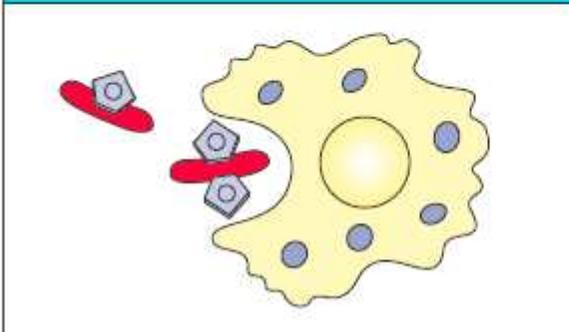
# Barriere solubili

## PROTEINE DELLA FASE ACUTA

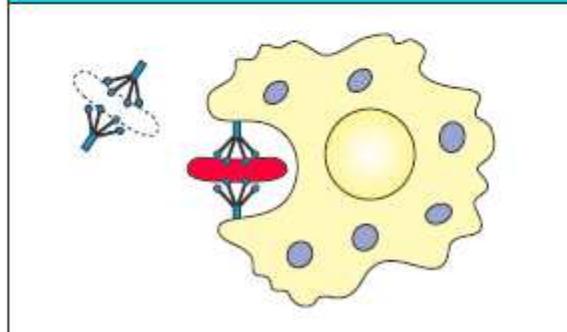
I batteri stimolano i macrofagi a produrre IL-6, che agisce sugli epatociti inducendo la sintesi di proteine della fase acuta



La proteina C reattiva lega fosfocolina sulla superficie del batterio, agendo da opsonina e anche attivando il complemento



La lectina che lega il mannosio lega i residui di mannosio sulla superficie del batterio, agendo da opsonina e anche attivando il complemento

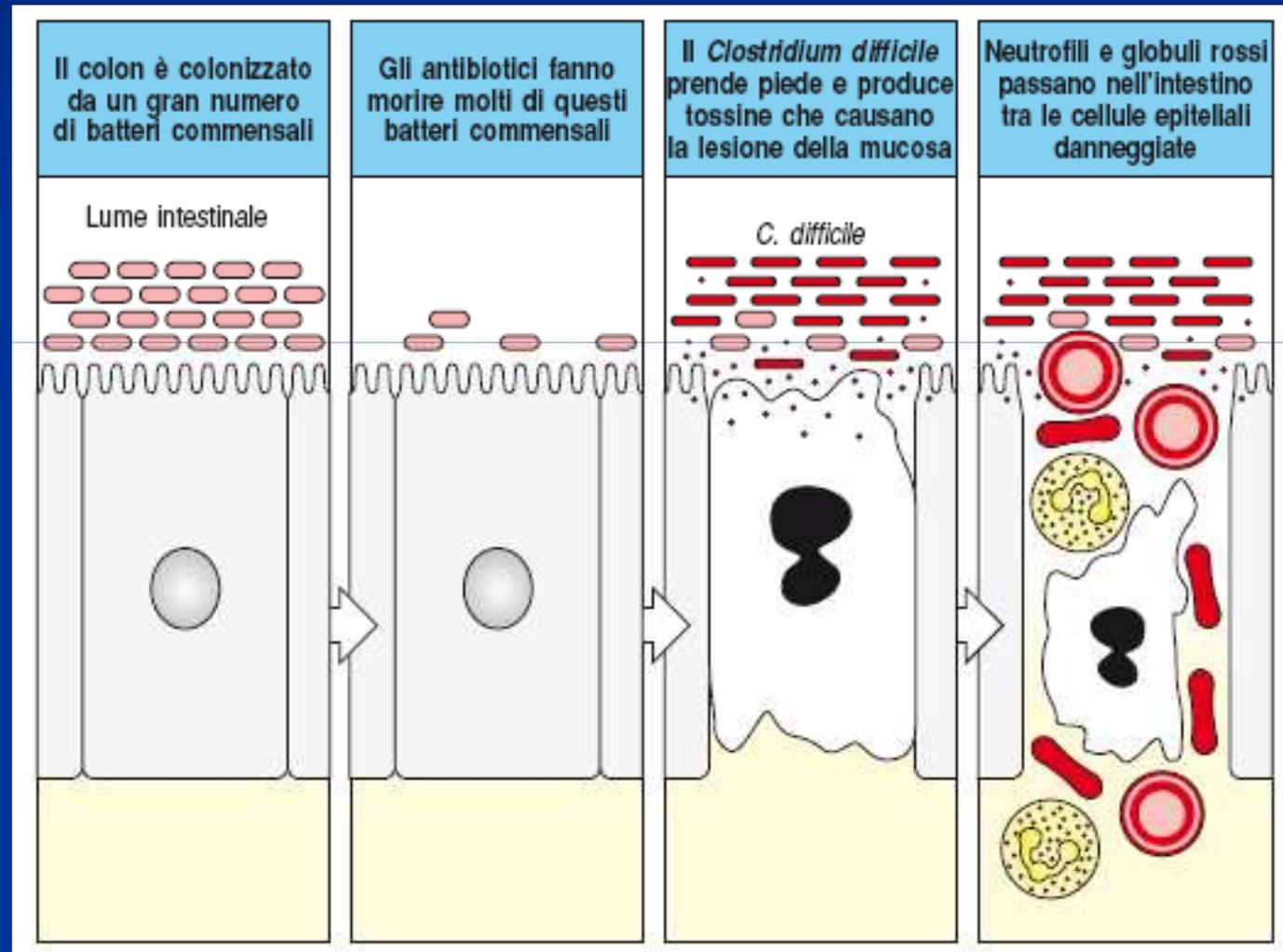


Proteina sierica amiloide



# Barriere microbiologica

## FLORA BATTERICA



# BARRIERE CELLULARI

## ➤ MONOCITI/MACROFAGI

(CELL. DI KUPFFER, MACROFAGI ALVEOLARI, MACROFAGI PERITONEALI, CELLULE DELLA MICROGLIA)

## ➤ GRANULOCITI

(NEUTROFILI, EOSINOFILI, BASOFILI)

## ➤ CELLULE DENDRITICHE

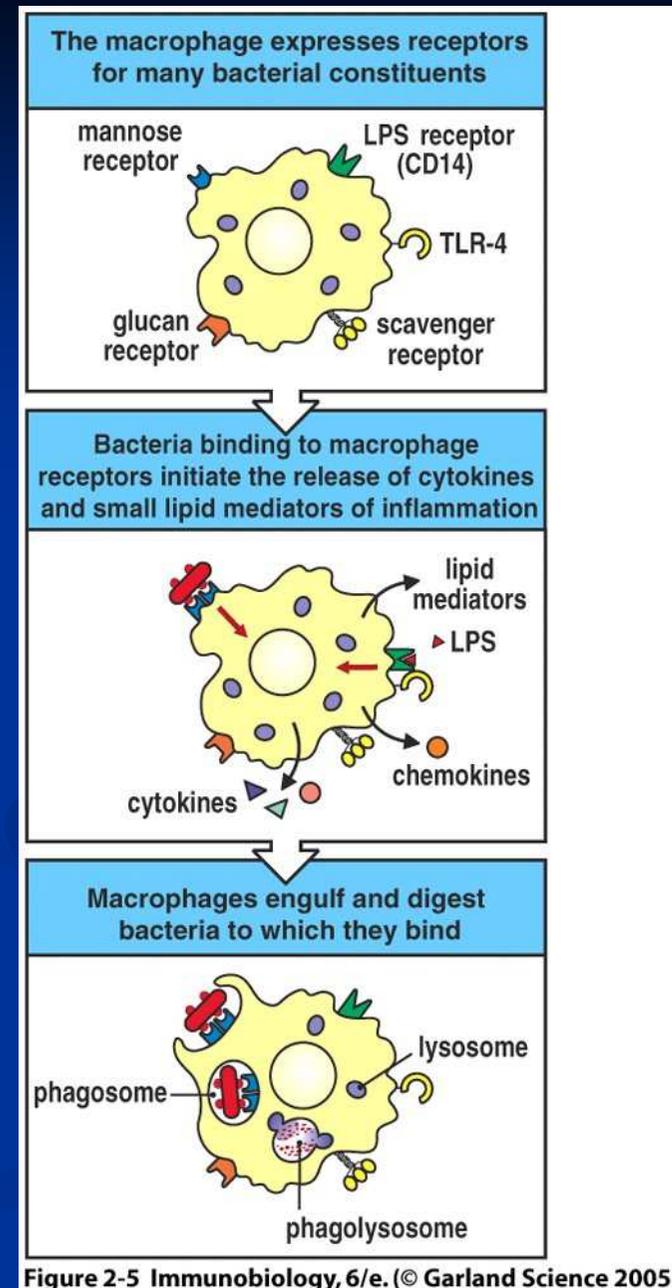
(CELLULE DI LANGERHANS, CELLULE FOLLICOLARI DENDRITICHE, CELLULE INTERDIGITATE)

## ➤ LINFOCITI NATURAL KILLER

# Immunita' innata

- 2. Le cellule dell'immunità innata identificano ed eliminano i patogeni mediante:
  - Un sistema di riconoscimento non-specifico di strutture peculiari del patogeno che non sono espresse dalle cellule eucariote;

I macrofagi, ad esempio, esprimono alcuni recettori, mediante i quali riconoscono i microrganismi e in seguito li fagocitano e li distruggono



# Immunita' innata

- 3. Innesca la risposta infiammatoria
  - Reazione a una ferita/danno o infezione
    - Trauma (tessuti o cellule)
    - Presenza di sostanze estranee
    - Agenti infettivi (virus, batteri, funghi)
  - Produzione di citochine e richiamo di cellule nel luogo dell'infezione
  - Componenti
    - Leucociti & fattore secreti
    - Vasi sanguigni
    - Proteine plasmatiche (complemento, proteine fase acuta)

# Infiemmazione

Già Cornelio Celso, uno scrittore romano (non medico) del primo secolo a.C., descrisse i segni clinici dell'infiammazione:

- Calor (calore)
- Rubor (rossore)
- Tumor (gonfiore)
- Dolor (dolore)

Un quinto segno fu aggiunto più tardi da Virchow ed è la **Functio lesa** (perdita di funzione).

Si distinguono **due tipi** di infiammazione:

**Acuta (Angioflogosi):**

di breve durata, caratterizzata dalla comparsa di un essudato composto da liquidi, proteine plasmatiche (edema) e dalla migrazione (diapedesi) dei leucociti (soprattutto neutrofili).

**Cronica (Istoflogosi):**

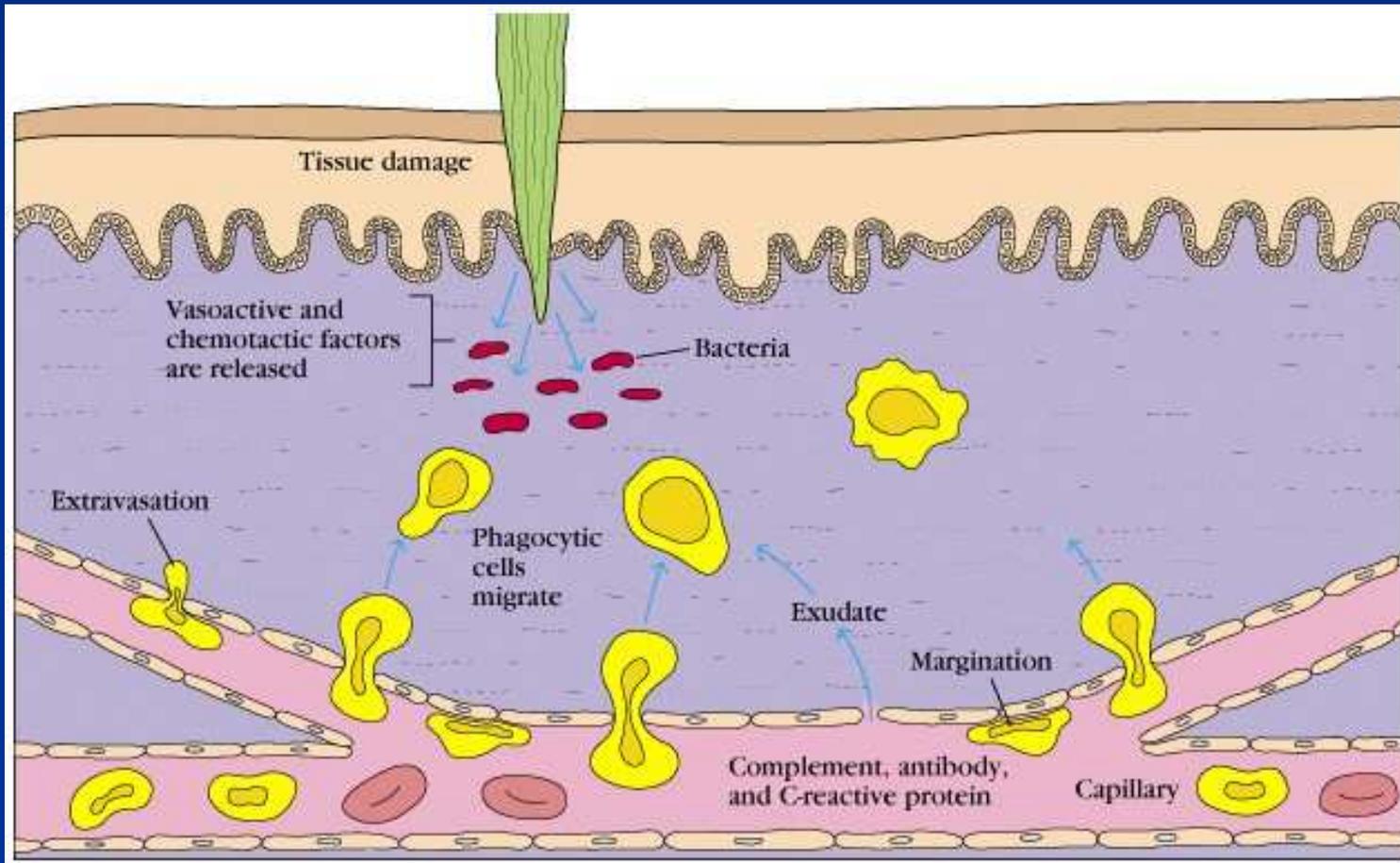
di lunga durata, è caratterizzata dalla presenza di linfociti/macrofagi, dalla proliferazione di vasi sanguigni, da fibrosi e necrosi tessutale.

# Processo infiammatorio acuto

E' la reazione immediata del tessuto al danno ed ha lo scopo di attivare i costituenti difensivi del plasma. Si articola in diverse fasi:

1. Dilatazione dei vasi
2. Aumento del flusso di sangue
3. Aumento della permeabilità con conseguente fuoriuscita dei liquidi
4. Marginazione dei leucociti e diapedesi
5. Attivazione dei leucociti (fagocitosi)

# Risposta infiammatoria



La funzione dell'infiammazione è quindi:

- Distruggere o confinare l'agente lesivo
- Produrre una guarigione
- Sostituire il tessuto danneggiato

# Immunita' innata

- 4. Fornisce il segnale per attivare e regolare il tipo di risposta specifica che si sviluppa mediante l'induzione di:
  - Molecole co-stimolatorie
    - Famiglia dei B7 (CD80/86, PD-L, ICOSL)
    - Famiglia dei TNFR (OX40L)
  - Una risposta citochinica
    - Citochine: IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-4, IFNs
    - Chemochine: CXCL1, CXCL2, CCL20

# Cosa indica la sigla CD ?

Per distinguere le diverse molecole presenti sulla membrana delle varie cellule è stata adottata una nomenclatura internazionale chiamata sistema CD (Cluster of Differentiation), che si basa sull'attribuzione di un numero progressivo di identificazione (CD1, CD2...) per definire una specifica molecola espressa da una data cellula (marcatore cellulare).

I linfociti T, ad esempio, in base a questa classificazione sono suddivisi in due sottopopolazioni: una che esprime il marcatore CD4 e l'altra che esprime il marcatore CD8.

# IMMUNITA' ACQUISITA

# IMMUNITA' ACQUISITA



## UMORALE

**Linfociti B**

**con la produzione di anticorpi**

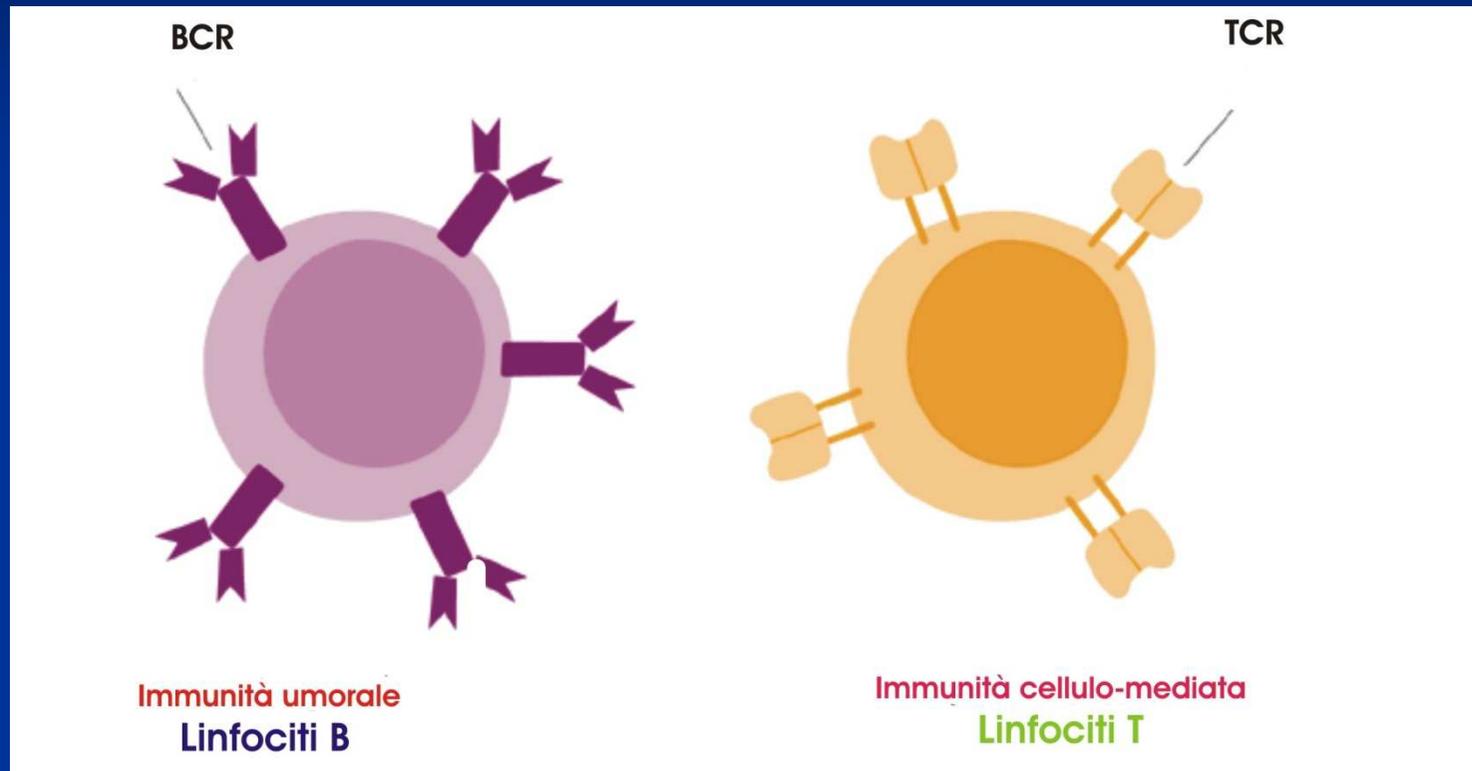


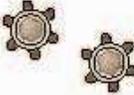
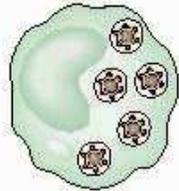
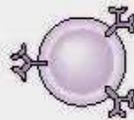
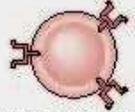
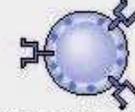
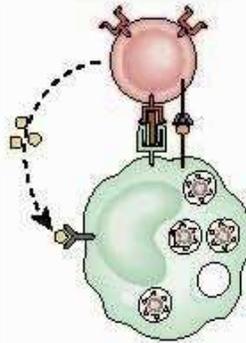
## CELLULO-MEDIATA

**Linfociti T**

**(helper e citotossici)**

# Cellule dell'immunità acquisita



	Immunità umorale	Immunità cellulo-mediata	
Microbo	 Microbi extracellulari	 Microbi fagocitati all'interno di un macrofago	 Microbi intracellulari (ad es. virus) che si replicano in una cellula infettata
Linfociti responsivi	 Linfocita B	 CD4 Linfocita T helper	 CD8 Linfocita T citotossico
Meccanismo effettore	Anticorpi secreti 		
Funzioni	<b>Blocco dell'infezione ed eliminazione dei microbi</b>	<b>Attivazione dei macrofagi e uccisione dei microbi fagocitati</b>	<b>Uccisione delle cellule infettate ed eliminazione dei serbatoi d'infezione</b>

# Caratteristiche essenziali della risposta immune specifica

Feature	Functional significance
Specificity	Ensures that distinct antigens elicit specific responses
Diversity	Enables immune system to respond to a large variety of antigens
Memory	Leads to enhanced responses to repeated exposures to the same antigens
Clonal expansion	Increases number of antigen-specific lymphocytes to keep pace with microbes
Specialization	Generates responses that are optimal for defense against different types of microbes
Contraction and homeostasis	Allows immune system to respond to newly encountered antigens
Nonreactivity to self	Prevents injury to the host during responses to foreign antigens

# Selezione clonale

## Postulati dell'ipotesi della selezione clonale

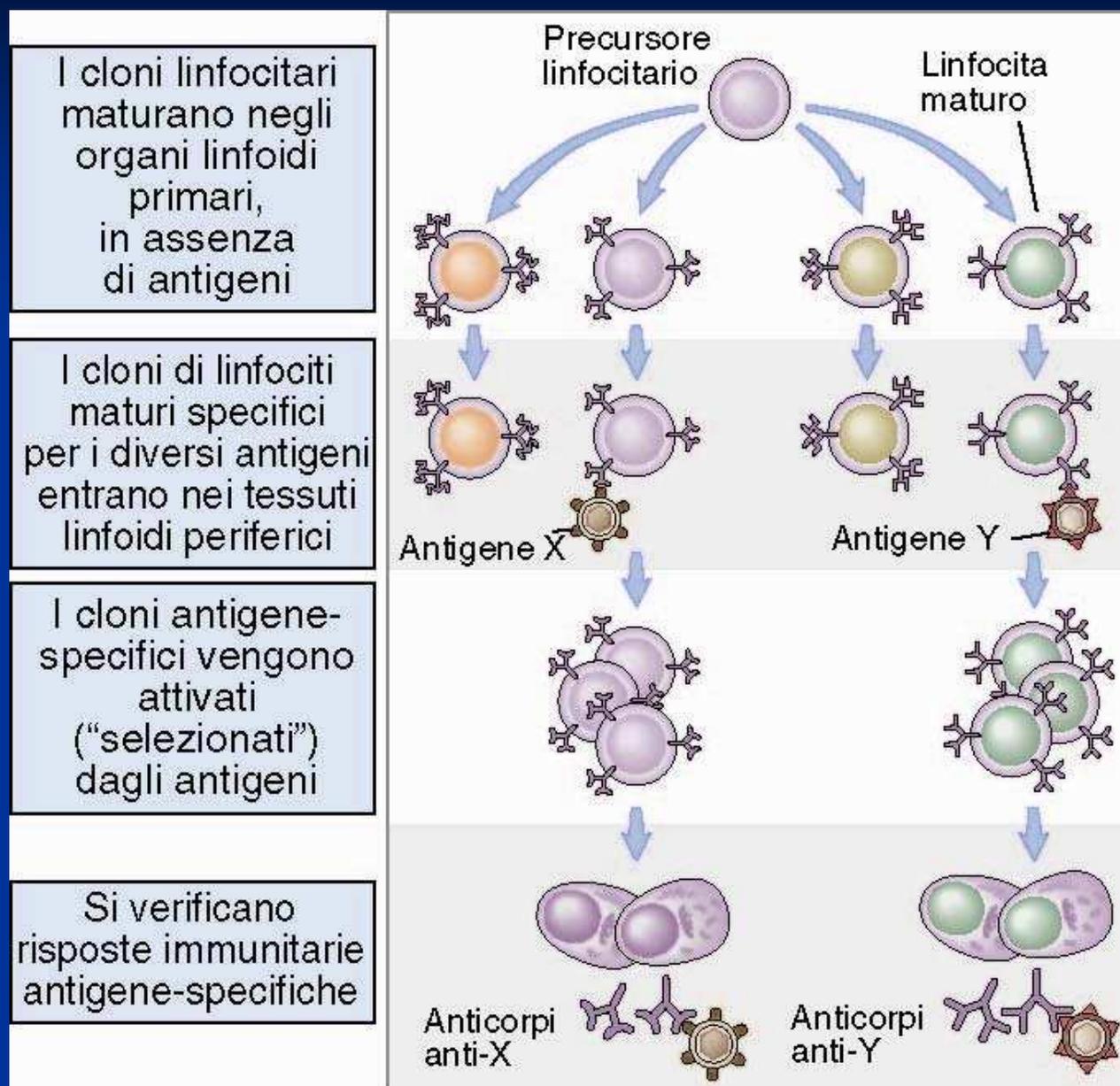
Ogni linfocita ha un solo tipo di recettore con una unica specificità

L'interazione tra una molecola estranea e il recettore linfocitario capace di legare quella molecola con una elevata affinità porta all'attivazione del linfocita

Le cellule effettrici differenziate derivate da un linfocita attivato avranno i recettori con la stessa specificità di quelli della cellula parentale da cui sono derivati

I linfociti che hanno recettori specifici per molecole self vengono deleti nei primi stadi del loro sviluppo e quindi non sono presenti nel repertorio dei linfociti maturi

# Selezione clonale

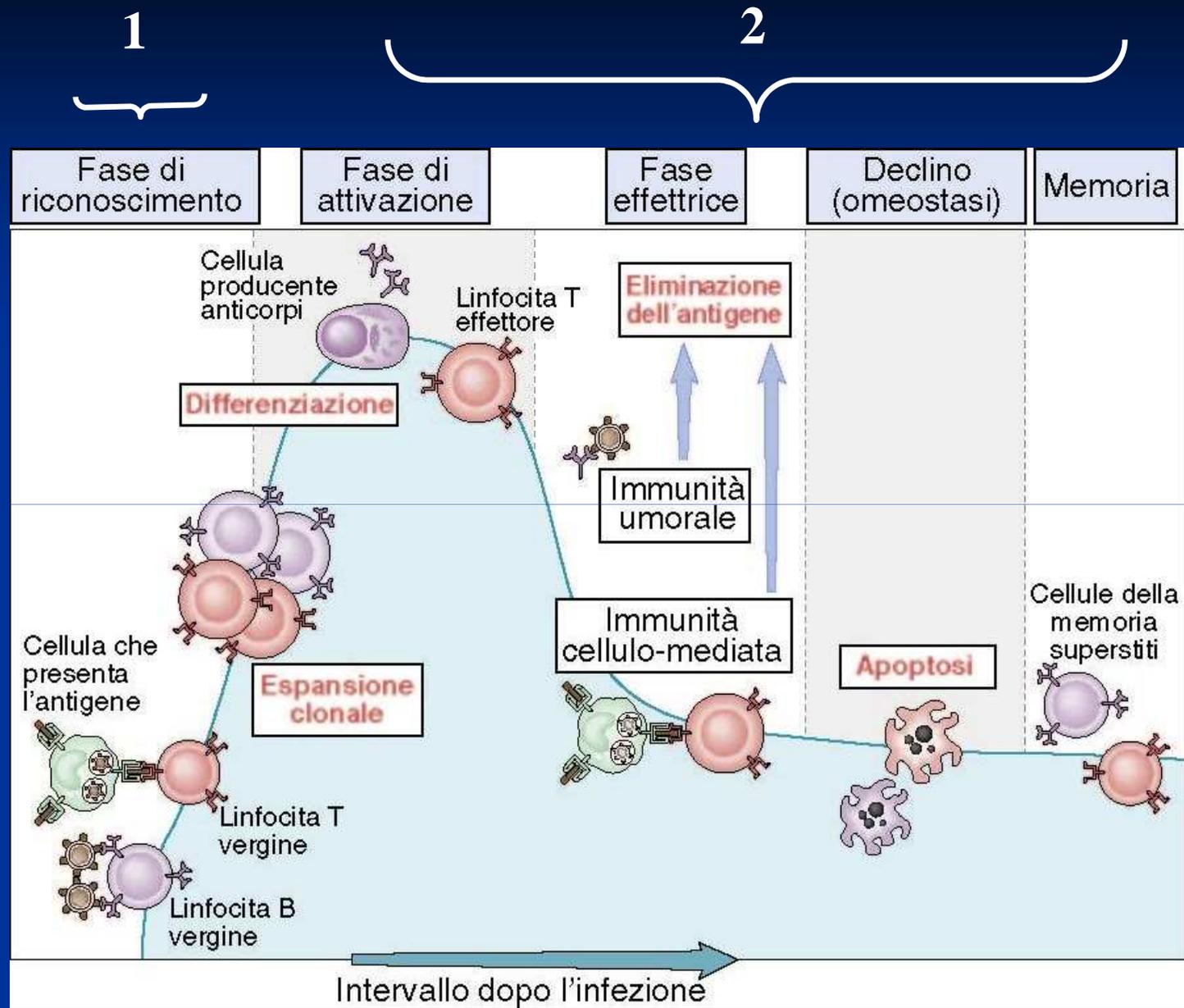


# PRINCIPALI FASI DELLE RISPOSTE IMMUNI ACQUISITE

1. *RICONOSCIMENTO dell'Ag tramite i recettori specifici* (teoria della selezione clonale);

## 2. RISPOSTA

- ATTIVAZIONE;*
- FASE EFFETTRICE.*
- MEMORIA*



# Immunoprofilassi

Pratiche effettuate per aumentare le difese immunitarie specifiche dell'individuo.

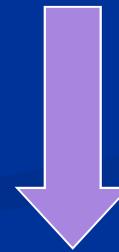
❖ Passiva



## Sieroprofilassi

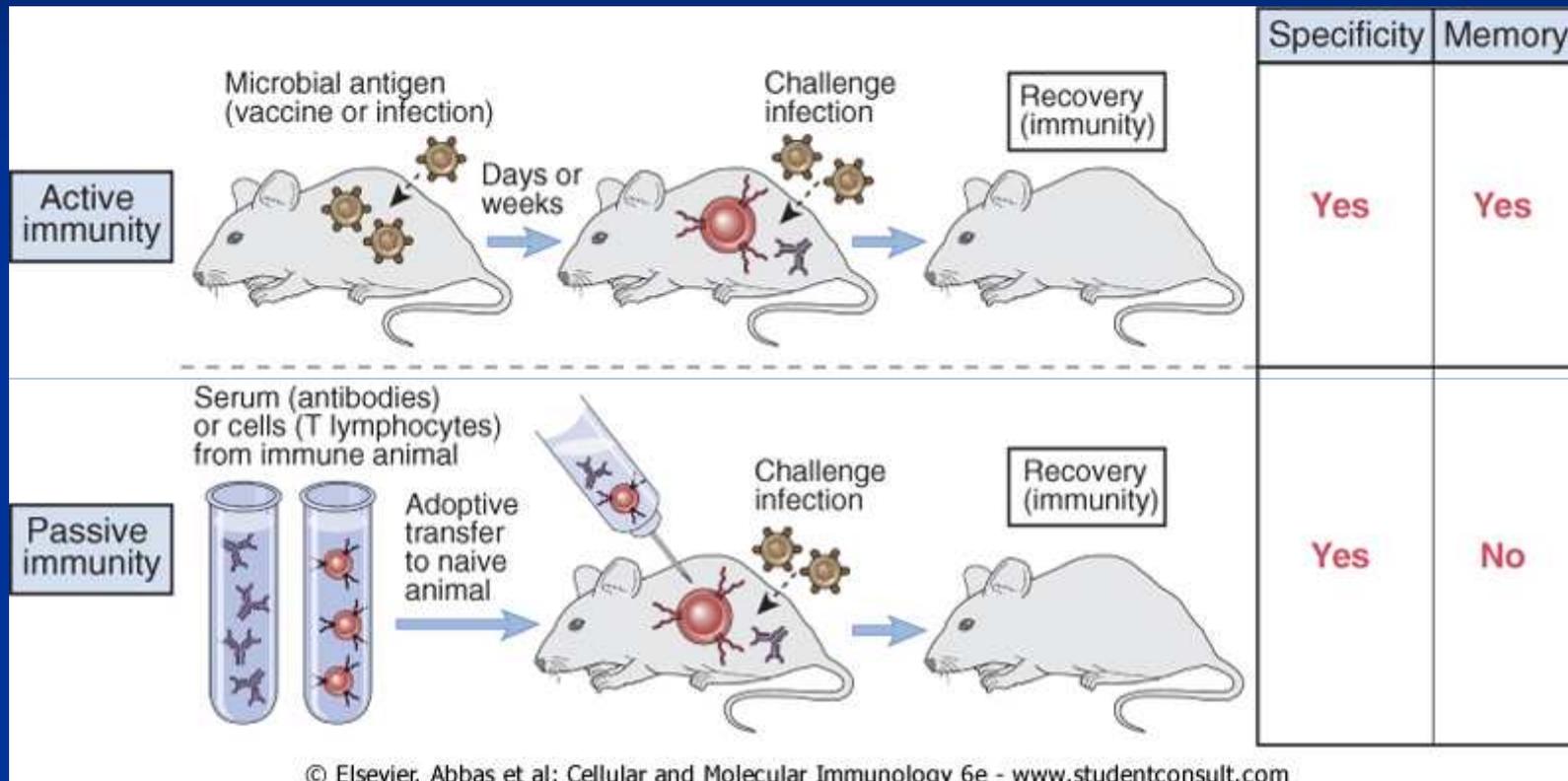
Inoculazione di anticorpi (Ab) per specifico Ag (sieri immuni)

❖ Attiva



## Vaccinazione

Inoculazione Ag trattato  
Produzione Ab specifici +  
cellule memoria



## Sommario della lezione

La funzione fisiologica del sistema immunitario consiste nella protezione dell'individuo contro le malattie.

**Il Sistema Immunitario è costituito da cellule, organi e molecole.**

L'immunità Innata rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo. E' costituita da cellule e molecole sempre attive e pronte ad eliminare le sostanze estranee.

**L'immunità acquisita risponde in maniera specifica all'antigene.**

L'immunità acquisita comprende l'immunità umorale (linfociti B) che elimina mediante gli anticorpi i batteri extracellulari e le tossine.

**L'immunità acquisita comprende l'immunità cellulo-mediata (linfociti T) che elimina direttamente tutte le cellule alterate.**