

## Argomento della lezione

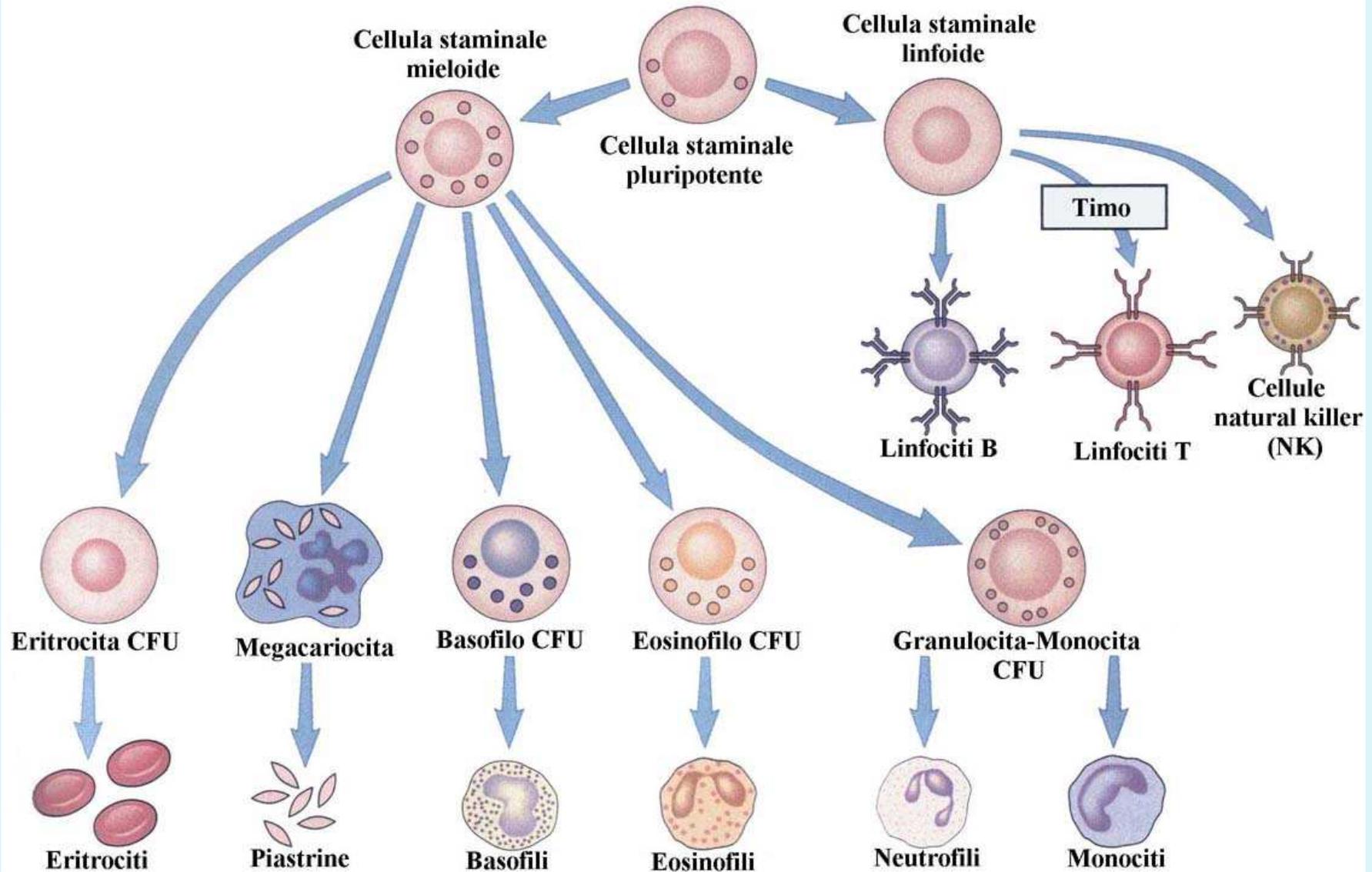
**Cellule dell'immunità innata: monociti/macrofagi, granulociti, cellule dendritiche e cellule NK.**

**Organi linfoidei: primari e secondari o periferici.**

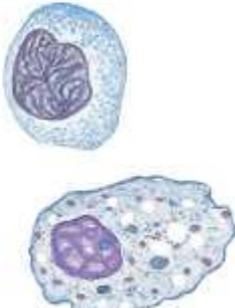
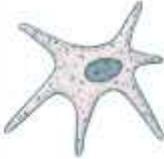
# CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA

- **MONOCITI/MACROFAGI (SISTEMA RETICOLO-ENDOTELIALE: CELL. DI KUPFER, MACROFAGI ALVEOLARI, MACROFAGI PERITONEALI, CELLULE DELLA MICROGLIA)**
- **GRANULOCITI**  
(NEUTROFILI, EOSINOFILI, BASOFILI)
- **CELLULE DENDRITICHE**  
(CELLULE DI LANGERHANS, CELLULE FOLLICOLARI DENDRITICHE, CELLULE INTERDIGITATE)
- **LINFOCITI NATURAL KILLER**

# EMATOPOIESI



# Panoramica delle funzioni dei diversi leucociti

	<i>Basophils and Mast Cells</i>	<i>Neutrophils</i>	<i>Eosinophils</i>	<i>Monocytes and Macrophages</i>	<i>Lymphocytes and Plasma Cells</i>	<i>Dendritic Cells</i>
						
% of WBCs in blood	Rare	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA
Subtypes and nicknames		Called “polys” or “segs” Immature forms called “bands” or “stabs”		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes, Plasma cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells Memory cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation in lymph nodes
Classifications		<i>Phagocytes</i>				
		<i>Granulocytes</i>				
			<i>Cytotoxic cells</i>		<i>Cytotoxic cells (some types)</i>	
					<i>Antigen-presenting cells</i>	

# CELLULE FAGOCITICHE ED INFIAMMAZIONE

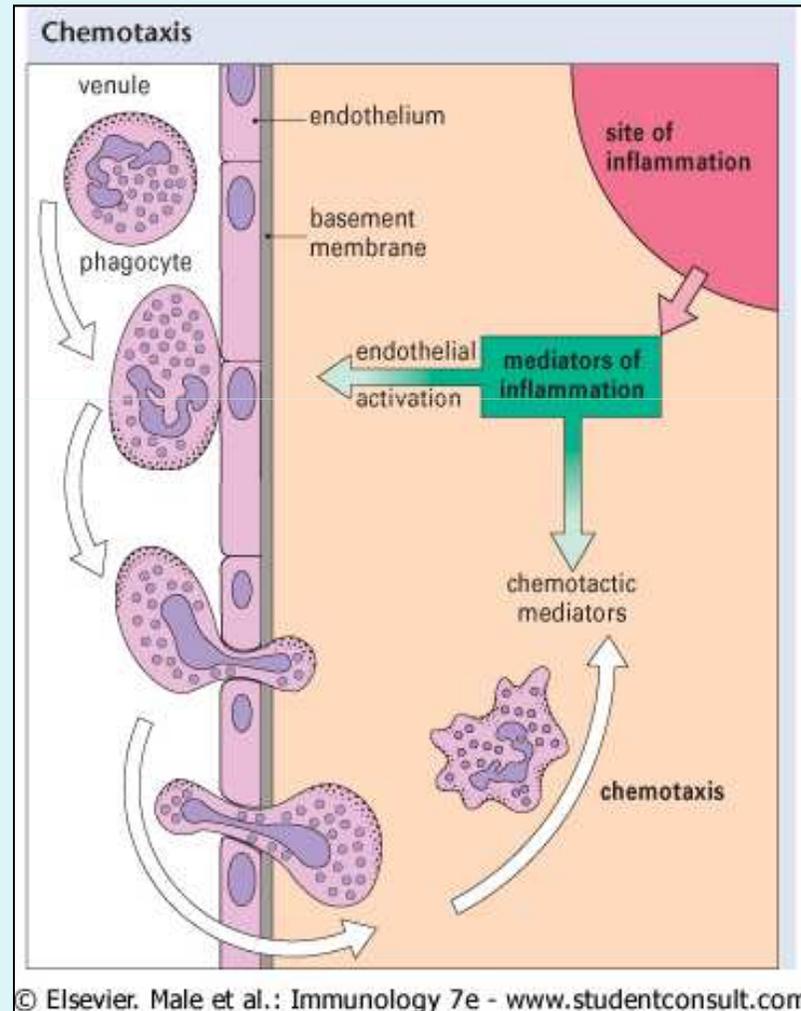
**MACROFAGI**

**NEUTROFILI**

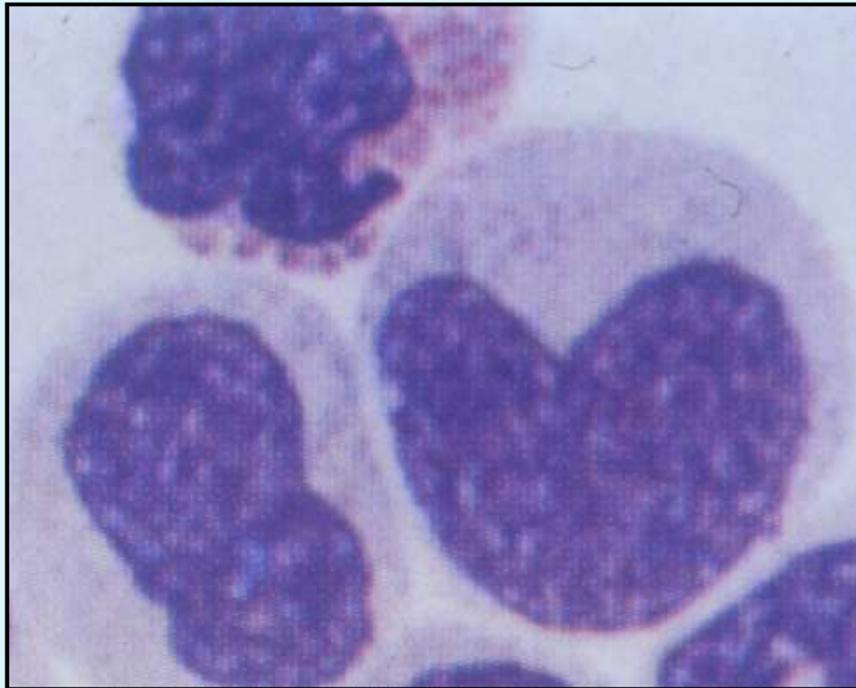
**CELLULE  
DENDRITICHE**

# I fagociti intervengono quando si verifica un'inflammatione

- ◆ I segnali di allerta
  - N-formyl methionina
  - Attivazione del complemento e dei fattori della coagulazione
  - Aumento della sintesi delle proteine della fase acuta
- ◆ La risposta fagocitica
  - Chemiotassi
  - Adesione
  - Diapedesi
  - Attivazione
  - Fagocitosi ed eliminazione



# Monociti/Macrofagi



I *monociti* hanno un diametro più piccolo (12-15  $\mu\text{m}$ ) con un nucleo a forma di rene, disposto eccentricamente, e un citoplasma contenente granuli azzurrofilici (piccoli e grandi) e vacuoli.

I *macrofagi* sono cellule grandi, di forma irregolare (diametro di 25-50  $\mu\text{m}$ ) con un nucleo tondo o a forma di rene, con uno o due nucleoli e con un citoplasma abbondante contenente un evidente reticolo di Golgi, vacuoli e numerosi granuli azzurrofilici di notevoli dimensioni. Ha capacità fagocitiche e il loro marker identificativo è il **CD14** e il **CD68**.

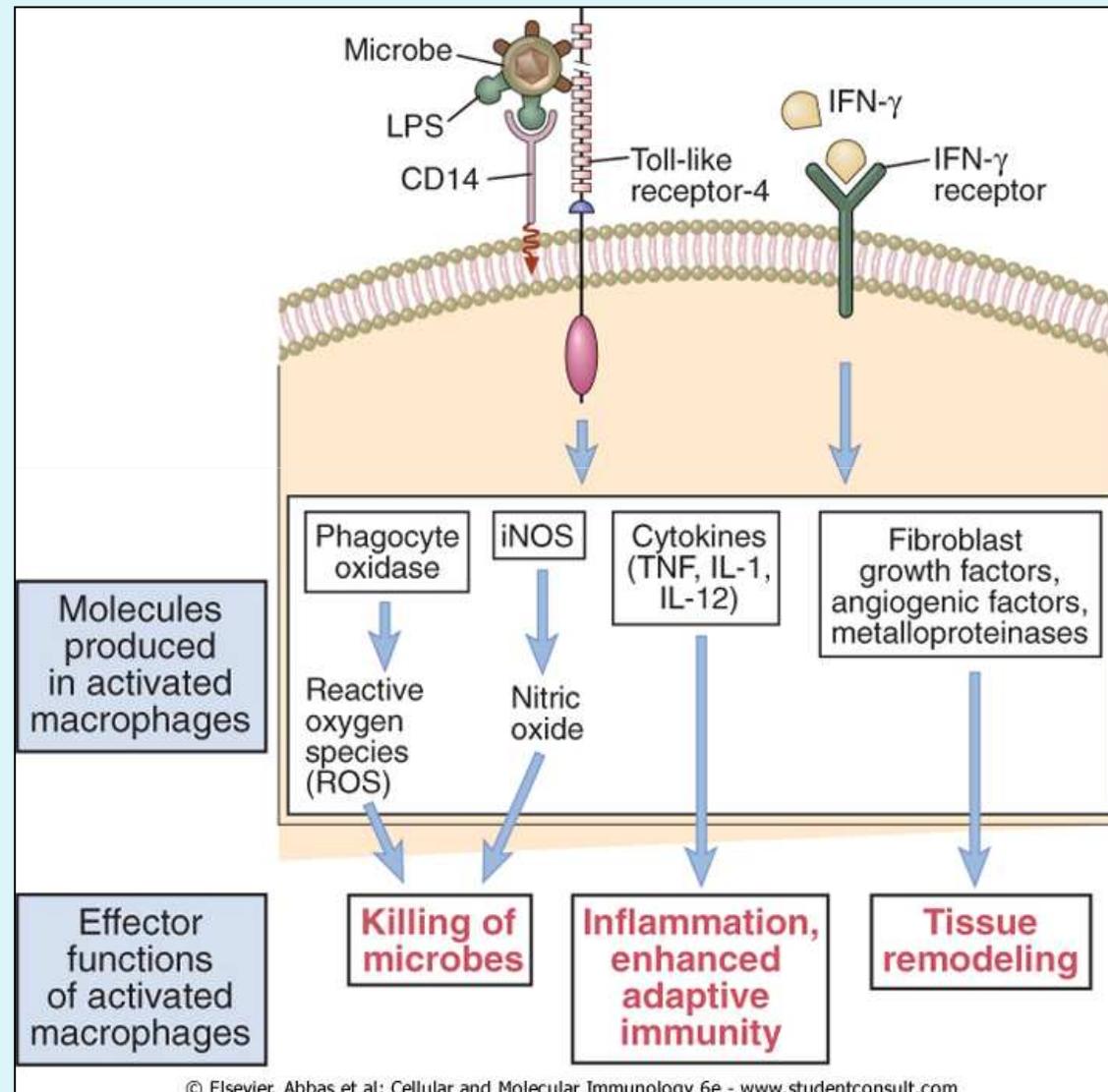
Resident tissue macrophage populations		
organ	name/site	functions/properties
bone marrow	stromal macrophage	interacts with hematopoietic cells, removes erythroid nuclei
liver	Kupffer cells	clearance of cells and complexes from the blood
spleen	red pulp macrophages white pulp tingible body macrophages marginal zone macrophages	clearance of senescent blood cells phagocytosis of apoptotic B cells interface between circulation and immune system
lymph node	subcapsular sinus macrophages medullary macrophages	interface with afferent lymph interface with efferent lymph
thymus	thymic macrophage	clearance of apoptotic cells
gut	lamina propria	endocytosis
lung	alveolar macrophage	clearance of particulates and infectious agents
brain	microglia in neuropil choroid plexus	interacts with neurons interface with cerebrospinal fluid
skin	Langerhans' cells	antigen capture
reproductive tract	ovary, testis	clearance of dying cells
endocrine organs	adrenal, thyroid, pancreas, etc.	metabolic homeostasis
bone	osteoclasts	bone remodeling

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

# Funzione dei macrofagi

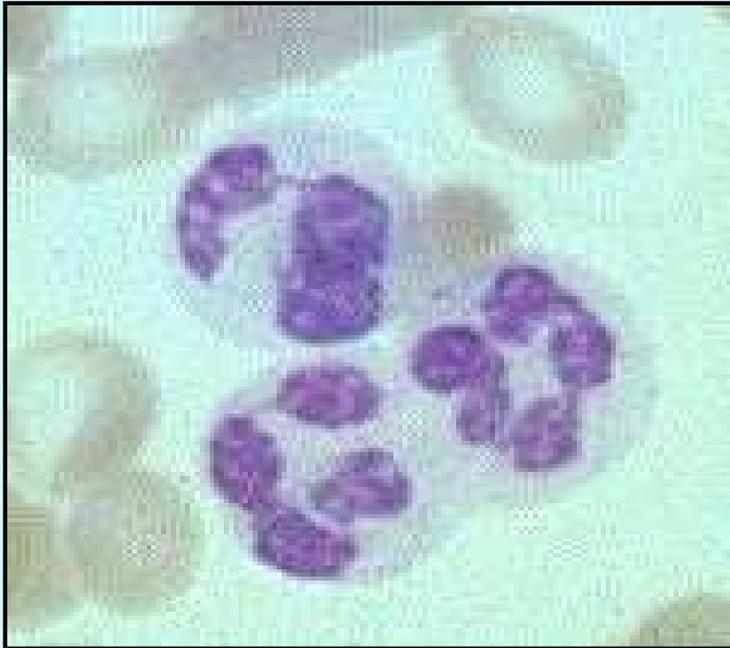
- ❖ I macrofagi sono cellule specializzate che inglobano ed eliminano le particelle estranee, come batteri, funghi, cellule morte, tramite un processo, detto fagocitosi, utilizzando perlopiù i recettori per le opsonine (Ab, complemento) o recettori diversi (PRR), come per es. i recettori per il mannosio, per LPS o i recettori scavengers;
- ❖ I macrofagi secernono e rispondono ad una grande varietà di mediatori infiammatori ed hanno un ruolo centrale nell'infiammazione acuta e cronica;
- ❖ I macrofagi possono presentare gli Ag ai linfociti T, attivando la risposta immune specifica;
- ❖ I macrofagi secernono particolari molecole di segnale, dette citochine che orchestrano la risposta immune;
- ❖ I macrofagi secernono proteasi e diversi fattori di crescita, importanti nel rimodellamento e riparazione del tessuto danneggiato.

# Funzione dei macrofagi



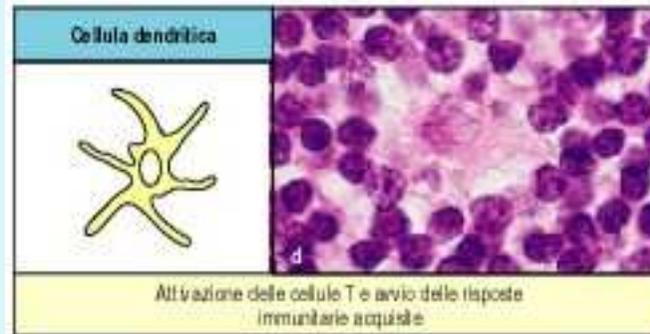
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

# Neutrofili



I neutrofili, chiamati anche **PMN** (polymorphonuclear neutrophil leucocytes), rappresentano circa il 70% del pool leucocitario circolante. Sono caratterizzati dalla presenza di un nucleo segmentato in 3-5 lobuli e di un citoplasma ricco di granuli di due tipi, **primari e secondari o azzurrofilo**. I primi sono grandi e contengono **enzimi proteolitici, NADPH ossidasi, lisozima e mieloperossidasi**. I granuli secondari sono più piccoli e contengono **lattoferrina, collagenase, cofattori della NADPH ossidasi, defensine, lisozima**. I neutrofili sono le **prime cellule** che rispondono agli stimoli chemiotattici e che raggiungono il sito dell'infiammazione. Sono specializzati nell'uccisione dei **batteri extracellulari**. Il loro marker identificativo è il **CD66**.

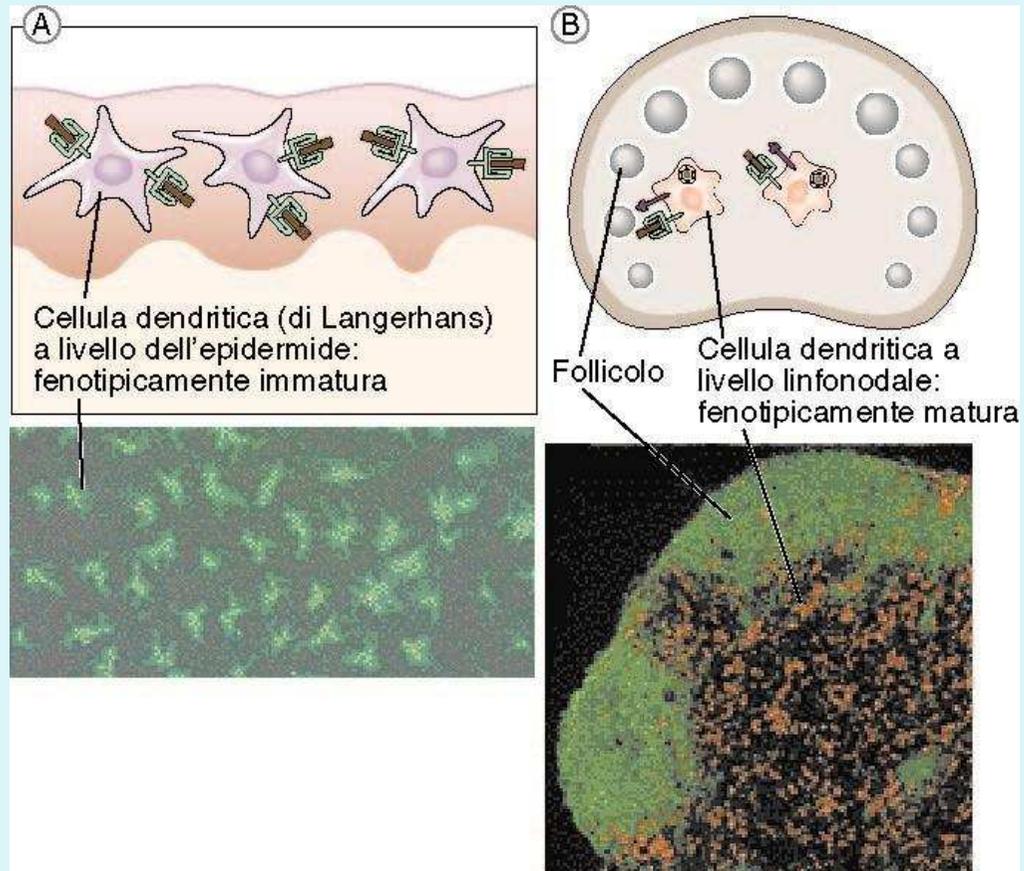
# Cellule dendritiche



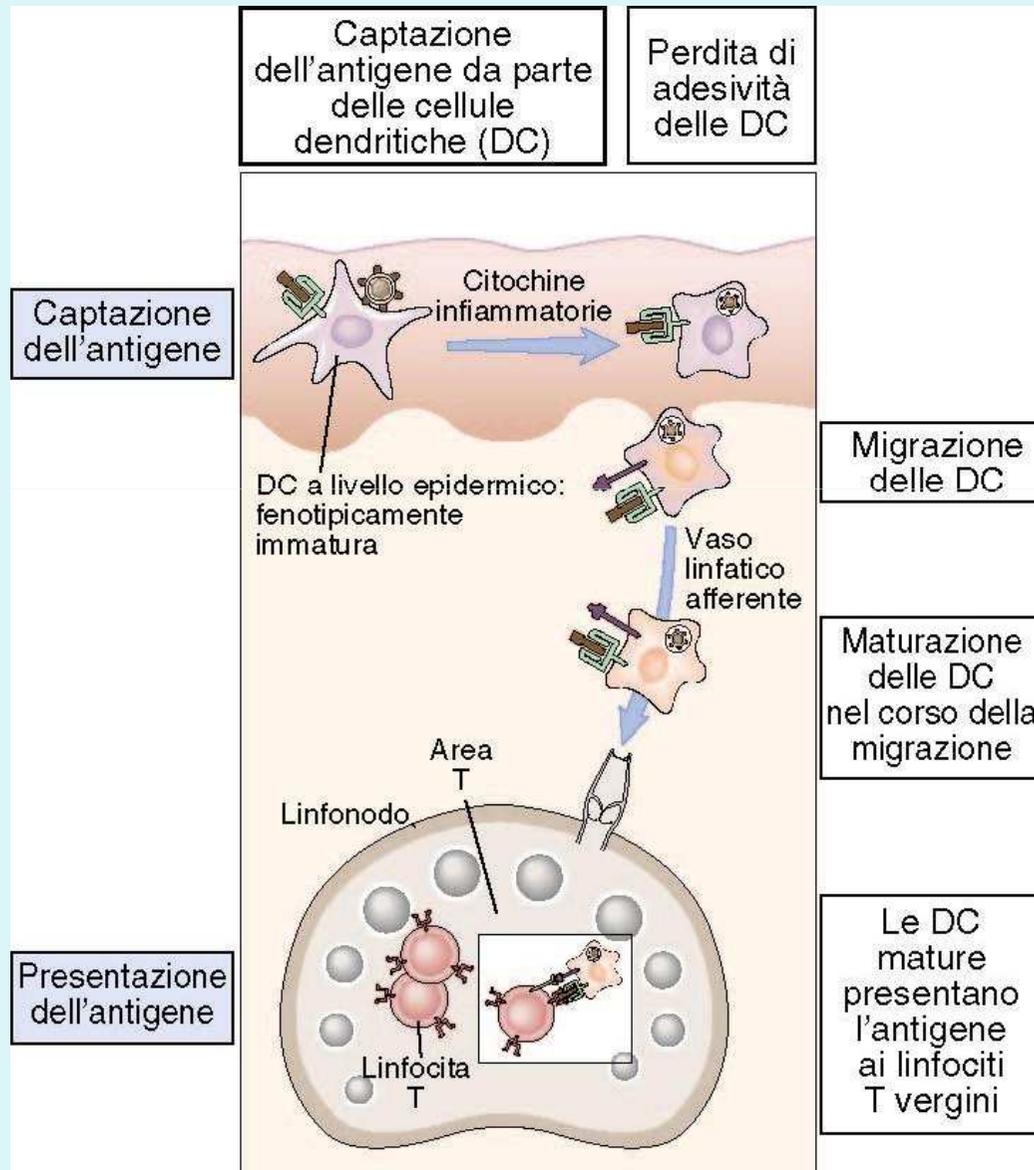
Le cellule dendritiche sono caratterizzate dalla presenza di prolungamenti ramificati del citoplasma. Si distinguono due tipi cellulari, con origini e funzioni differenti:

- 1. Cellule dendritiche di derivazione mieloide**, esprimono i recettori PRR, processano e presentano gli antigeni proteici ai **linfociti T helper CD4<sup>+</sup>** e sono:
  - **Cellule di Langerhans** disseminate lungo tutta l'epidermide (captano gli antigeni che entrano attraverso la barriera cutanea e li trasportano nei linfonodi drenanti); sono definite “immature”, in quanto non sono capaci di stimolare i linfociti T;
  - **Cellule dendritiche interdigitate**, presenti nelle aree T dei linfonodi e della milza;
  - **Cellule dendritiche interstiziali**, presenti nei tessuti di molti organi.
- 2. Cellule follicolari dendritiche**, presenti nei centri germinativi dei follicoli linfatici linfonodali e splenici, nonché nei tessuti linfoidei associati alle mucose (**zone B**), che trattengono i complessi antigene-anticorpo.

## Cellule di Langerhans



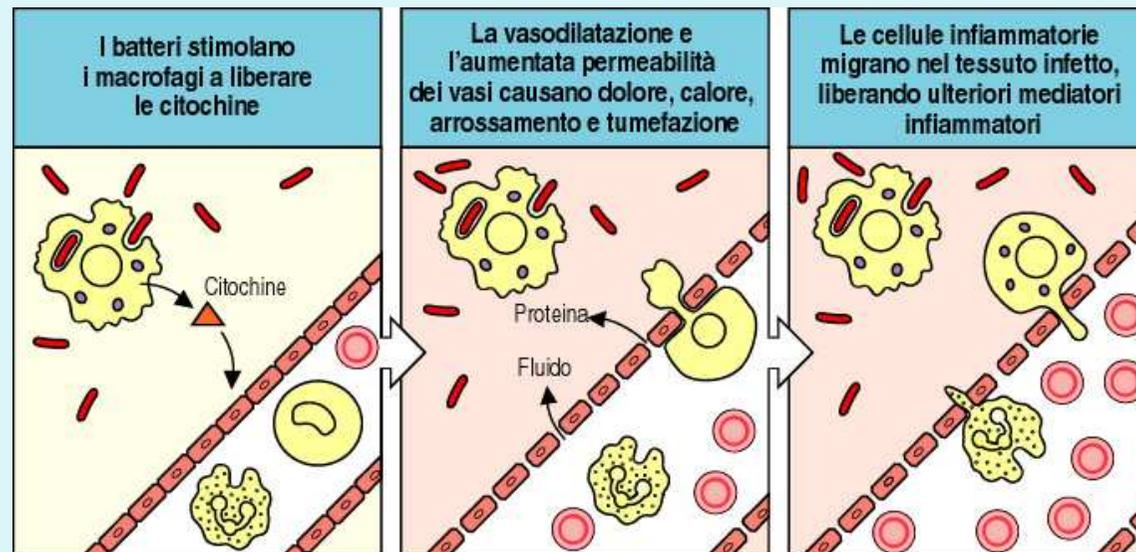
# Captazione degli antigeni da parte delle cellule dendritiche



# FAGOCITOSI

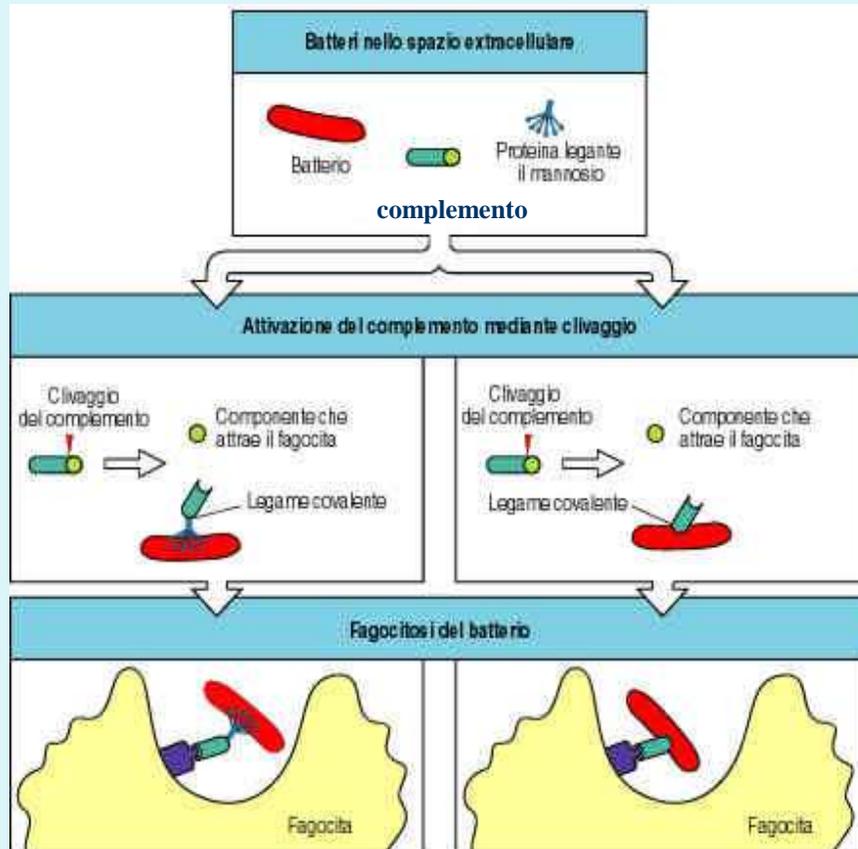
La fagocitosi si svolge in quattro fasi:

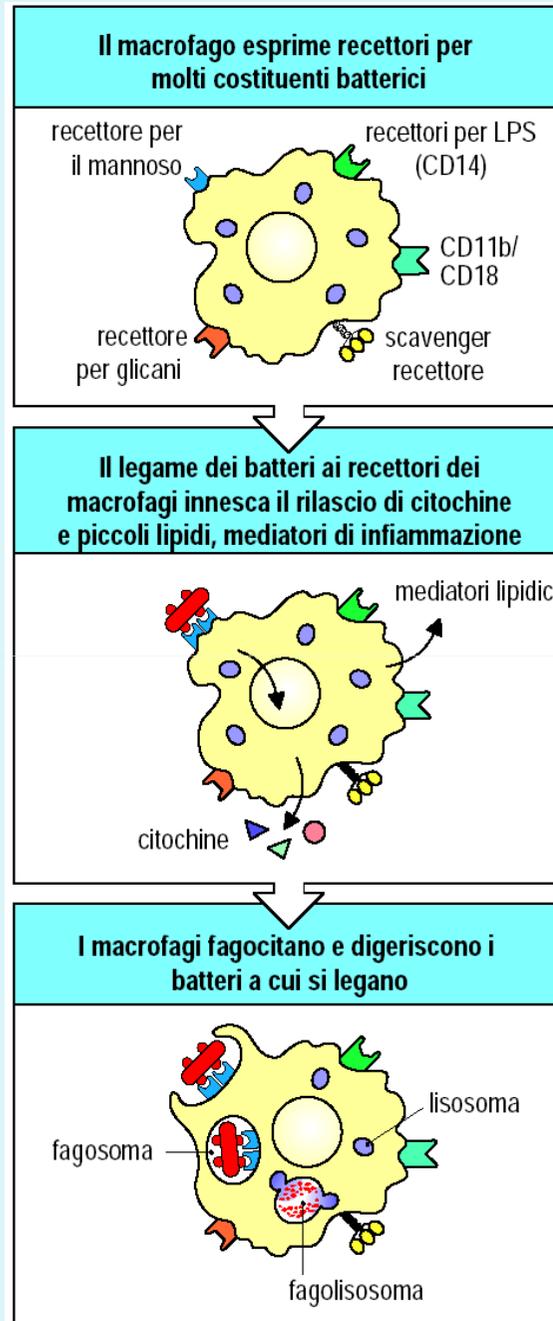
- 1. Chemiotassi.** La chemiotassi consiste nell'induzione della migrazione di alcune cellule, capaci di rispondere a determinate sostanze (fattori o sostanze chemiotattiche), verso la direzione ove queste sostanze hanno la maggiore concentrazione.



## 2. Adesione al fagocita mediata dalle opsonine o dai recettori specifici

Gli Ab (IgG, IgM) o frammenti del complemento (C3b), dette opsonine, ricoprono i microrganismi o le cellule e ne facilitano l'adesione alla membrana del macrofago. L'adesione può essere mediata da alcuni recettori, quali i recettori per il mannosio, per LPS o i recettori scavengers (PRR).





**I fagociti espongono molti recettori differenti che riconoscono componenti microbiche e inducono fagocitosi.** La figura illustra cinque recettori sui macrofagi-CD14, CD11b/CD18 (CR3), il recettore macrofagico per il mannosio, il recettore spazzino e il recettore per il glucosio; tutti riconoscono carboidrati batterici. CD14 e CR3 sono specifici per i lipopolisaccaridi batterici (LPS). La denominazione CD indica il 'gruppo di differenziamento', un termine storico che fu coniato per indicare molecole di superficie cellulare, riconosciute da un determinato gruppo di anticorpi monoclonali. A questi gruppi di differenziamento venne poi dato un numero, per esempio CD4, che indica soltanto l'ordine della loro scoperta. In generale ciascun CD è associato con una o più funzioni, che furono scoperte attraverso gli effetti sulle cellule o sulle funzioni tessutali degli anticorpi che lo definivano. '

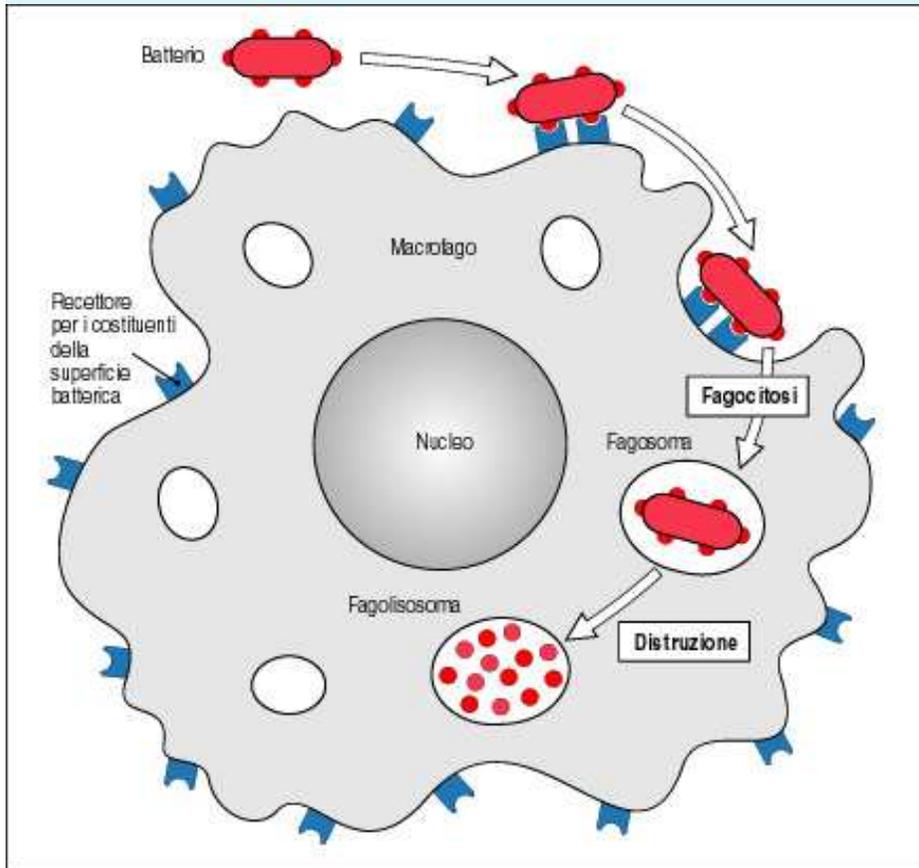
### 3. Ingestione

Dopo l'adesione, il macrofago emette delle estroflessioni (*pseudopodi*) intorno al microrganismo e lo fagocita, formando il *fagosoma*.

### 4. Distruzione

Nei citoplasma il fagosoma si unisce al lisosoma, formando il *fagolisosoma*.

Le sostanze in esso presenti, insieme ai metaboliti intermedi dell'ossigeno, uccidono tutti i microrganismi.



# Meccanismi di uccisione intracellulare dei fagociti

**Ossigeno-dipendenti**

**Ossigeno-indipendenti**

**Mieloperossidasi-  
indipendente**

**Mieloperossidasi-  
dipendente**

## Mediatori della via ossigeno-indipendente

### Molecole effettrici

### Funzioni

Proteine cationiche (catepsine)

Danneggiano la membrana dei batteri

Lisozima

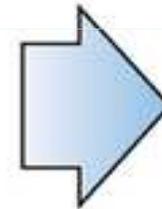
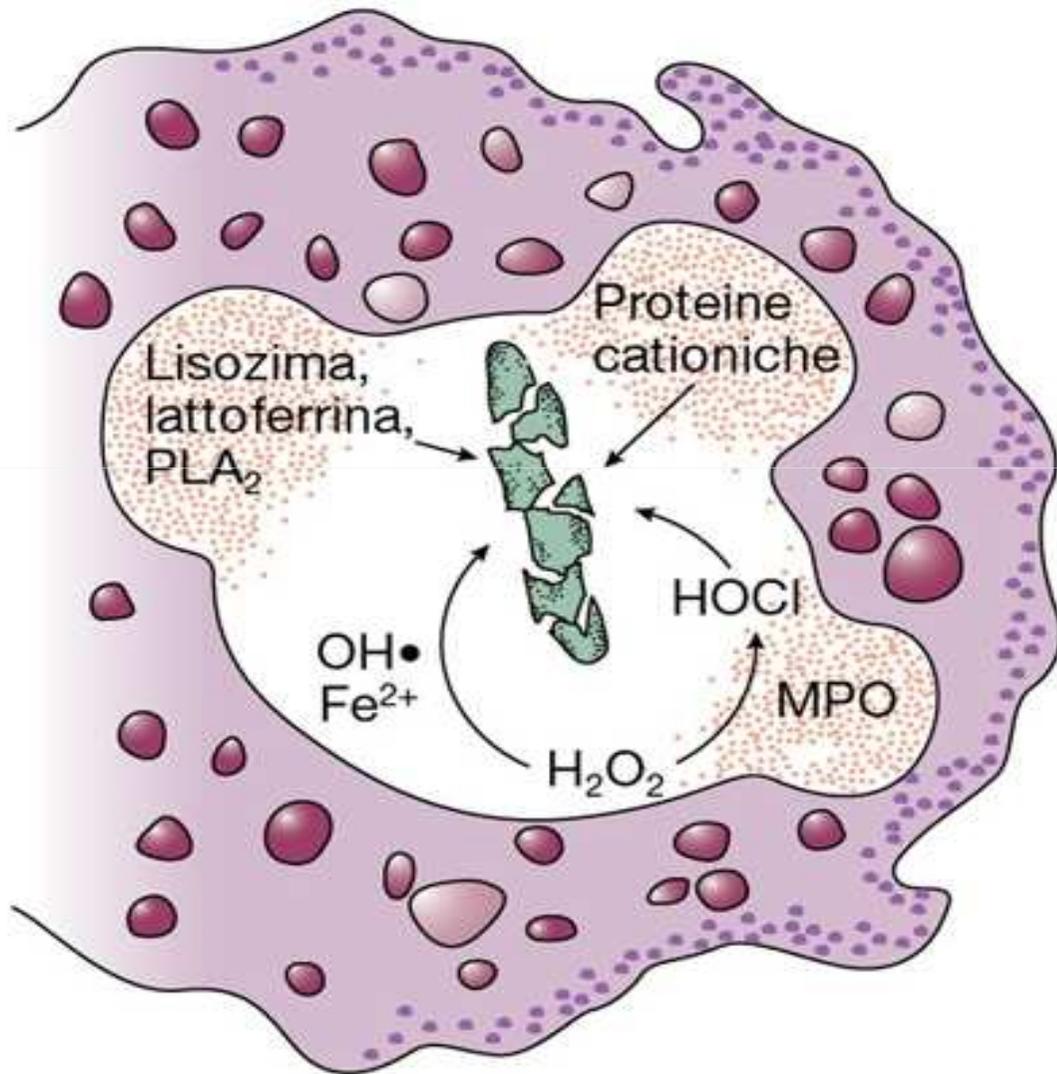
Idrolizza i mucopeptidi della parete batterica

Lactoferrina

Priva i batteri del ferro

Enzimi idrolitici (proteasi)

Degradano I batteri

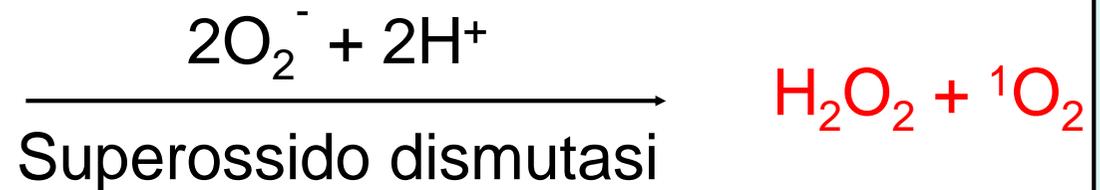
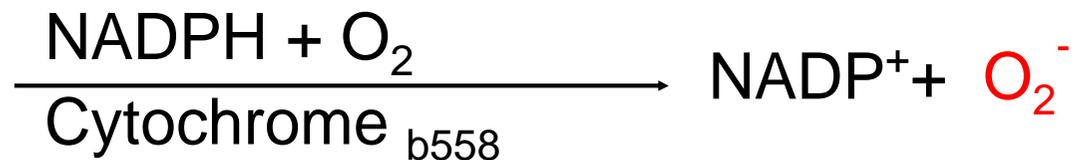
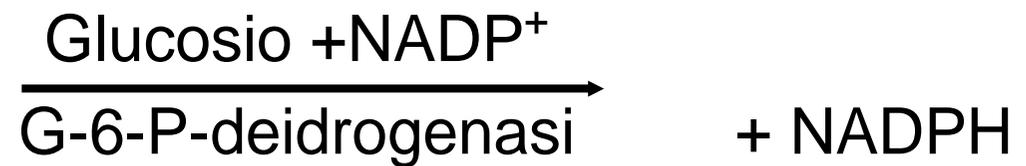
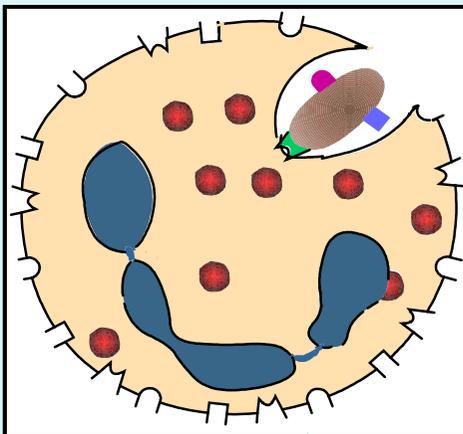
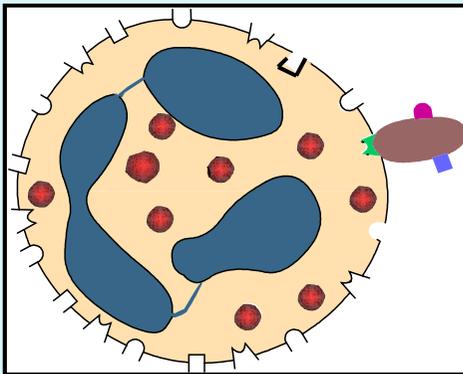


**UCCISIONE  
E DIGESTIONE  
DEL BATTERIO**

# Burst respiratorio

Via Ossigeno-dipendente

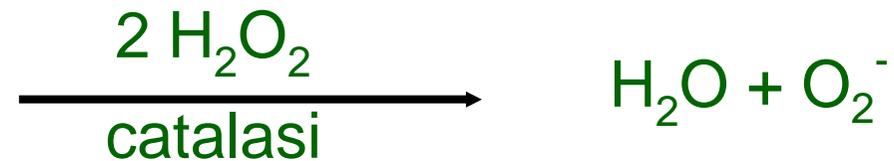
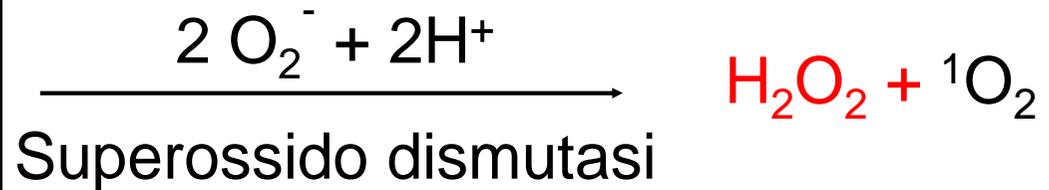
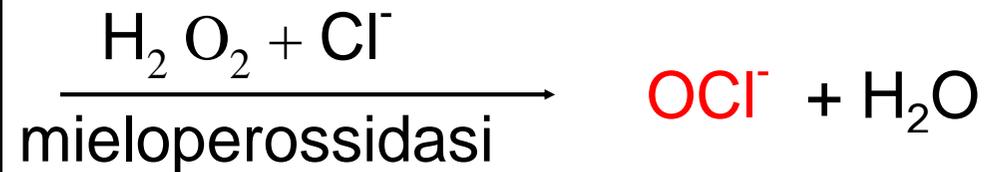
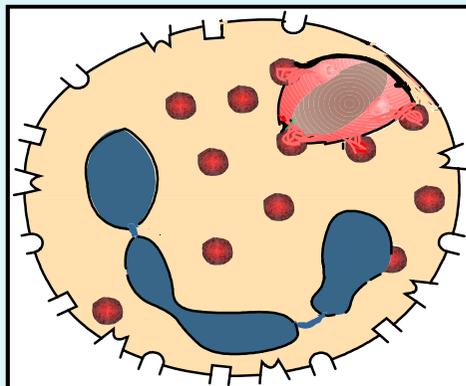
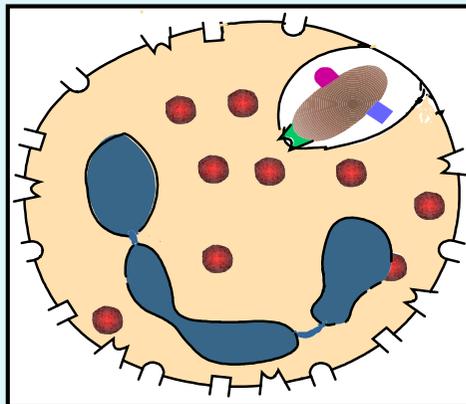
Reazioni Mieloperossidasi-indipendente



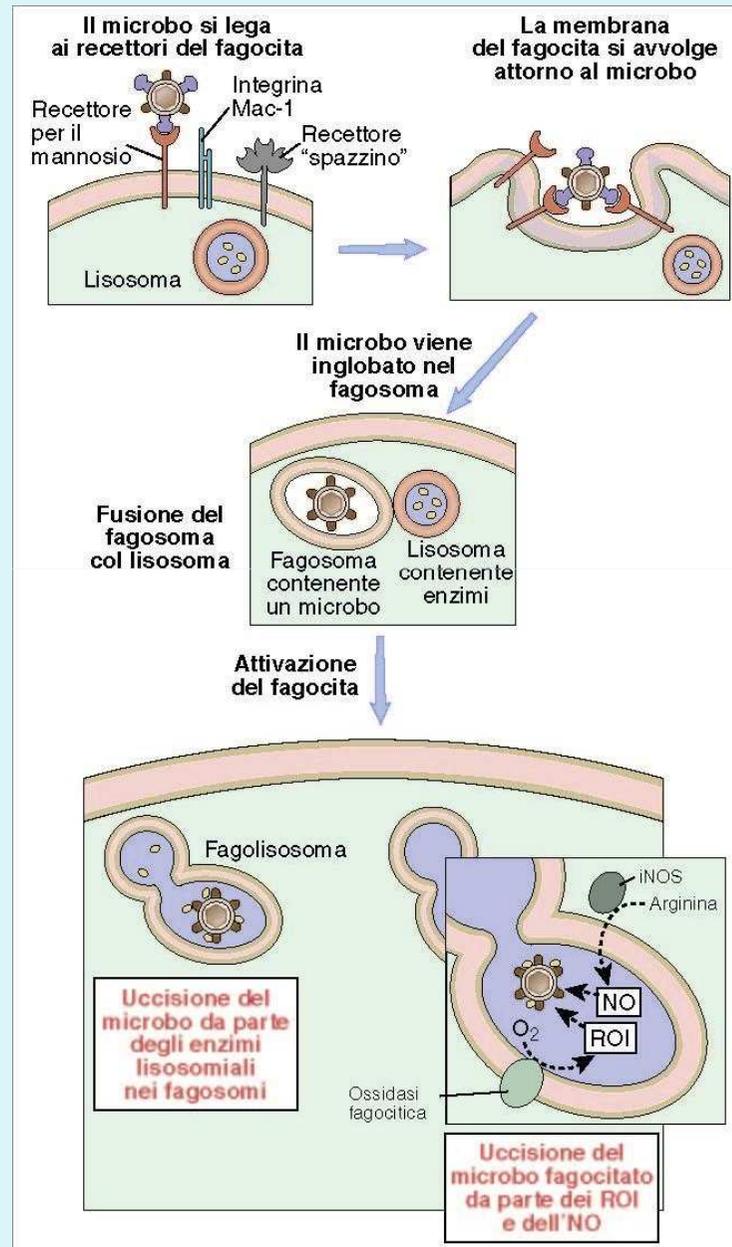
# Burst respiratorio

Via Ossigeno-dipendente

Reazioni Mieloperossidasi-dipendenti



## Fagocitosi ed uccisione intracellulare dei microbi



**iNOS<sub>2</sub> = ossido nitrico sintetasi**

## Le sostanze battericide prodotte dai fagociti

Tipi di meccanismi	Prodotti specifici
Acidificazione	pH= $\sim$ 3.5–4.0, batteriostatici o battericidi
Derivati tossici dell'ossigeno	Superossido $O_2^-$ , perossido di idrogeno $H_2O_2$ , ossigeno singoletto $^1O_2^*$ , Radicale idrossilico $OH^*$ , Ipoalite $OCl^-$
Ossidi d'azoto tossici	Ossido nitrico
Peptidi antimicrobici	Defensine e proteine cationiche
Enzimi	Lisozima: dissolve la parete cellulare di alcuni batteri grampositivi. Idrolasi acida: digerisce ulteriormente i batteri
Competitori	Lattoferrina (lega Fe) e proteina che lega la vitamina $B_{12}$

# Patologie dovute a difettiva fagocitosi o produzione di ROI

## Malattia granulomatosa cronica



Malattia autosomica recessiva (40%)  
o legata al cromosoma X (60%).  
Diminuito killing intracellulare per  
difettiva formazione dei metaboliti  
intermedi dell'ossigeno a causa di una  
mutazione del gene che codifica per  
una subunità del citocromo  $b_{558}$ .  
Infezioni croniche da batteri  
intracellulari che possono portare alla  
formazioni dei granulomi.

## Sindrome di Chediak-Higashi

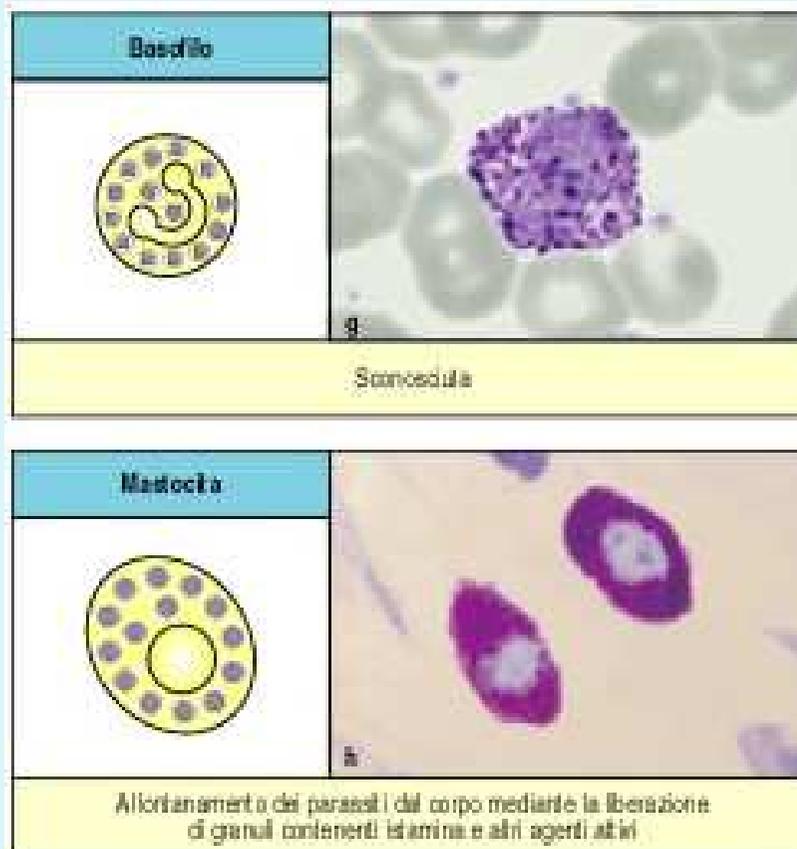


Malattia autosomica recessiva,  
con difettiva formazione del  
fagolisosoma, che porta ad uno  
diminuito killing intracellulare.  
Infezioni ricorrenti da piogeni,  
spesso fatali.

# Difetti dei fagociti

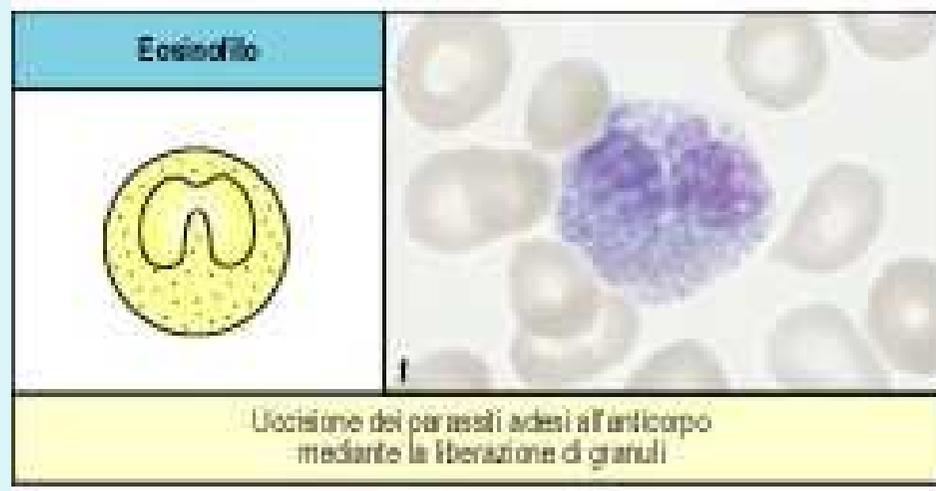
Tipo di difetto/nome della sindrome	Malattie infettive od altre malattie associate
Deficienza di adesione dei leucociti	Infezioni batteriche piogeniche diffuse
Malattia granulomatosa cronica	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi
Deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi	Rilascio difettoso di radicali liberi, infezioni croniche
Deficienza di mieloperossidasi	Uccisione intracellulare difettosa, infezione cronica
Sindrome di Chediak-Higashi	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi

# Basofili e mastcellule



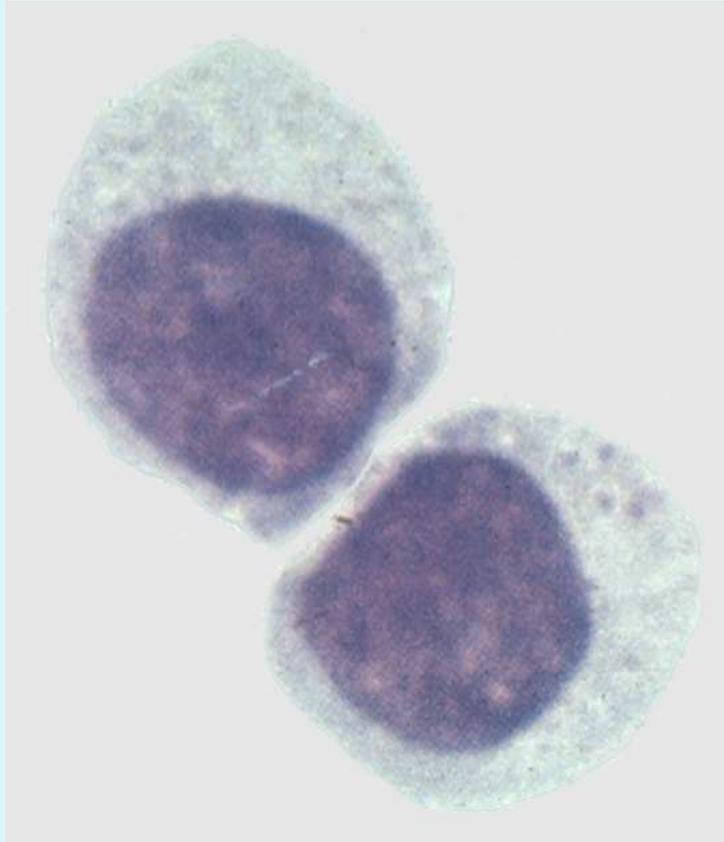
I basofili si trovano nel sangue (<1%), mentre nei tessuti si trovano le mastcellule. Ambedue le cellule presentano nel citoplasma numerosi granuli di colore azzurro, contenenti **istamina** e **sostanze farmacologicamente attive**, le quali sono causa dei sintomi **dell'ipersensibilità immediata**.

# Eosinofili

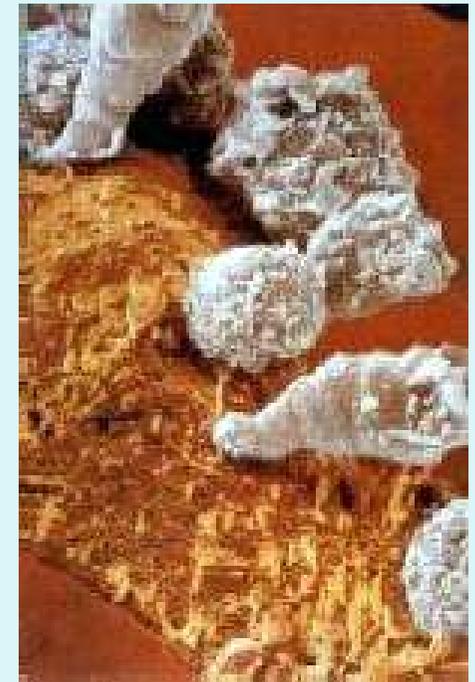


Gli eosinofili sono cellule presenti nel sangue (1-3%) e nei tessuti. Sono caratterizzate da un **nucleo bilobato** e dalla presenza nel citoplasma di granuli, contenenti la **proteina basica principale**, **proteine cationiche**, **perossidasi**, **fosfatasi alcalina** e sostanze anti-infiammatorie, come **l'istaminasi** e **l'arilsulfatasi**. La loro produzione è incrementata in risposta alle **infestazioni parassitarie** e in **condizioni allergiche**.

## Cellule Natural Killer (NK)

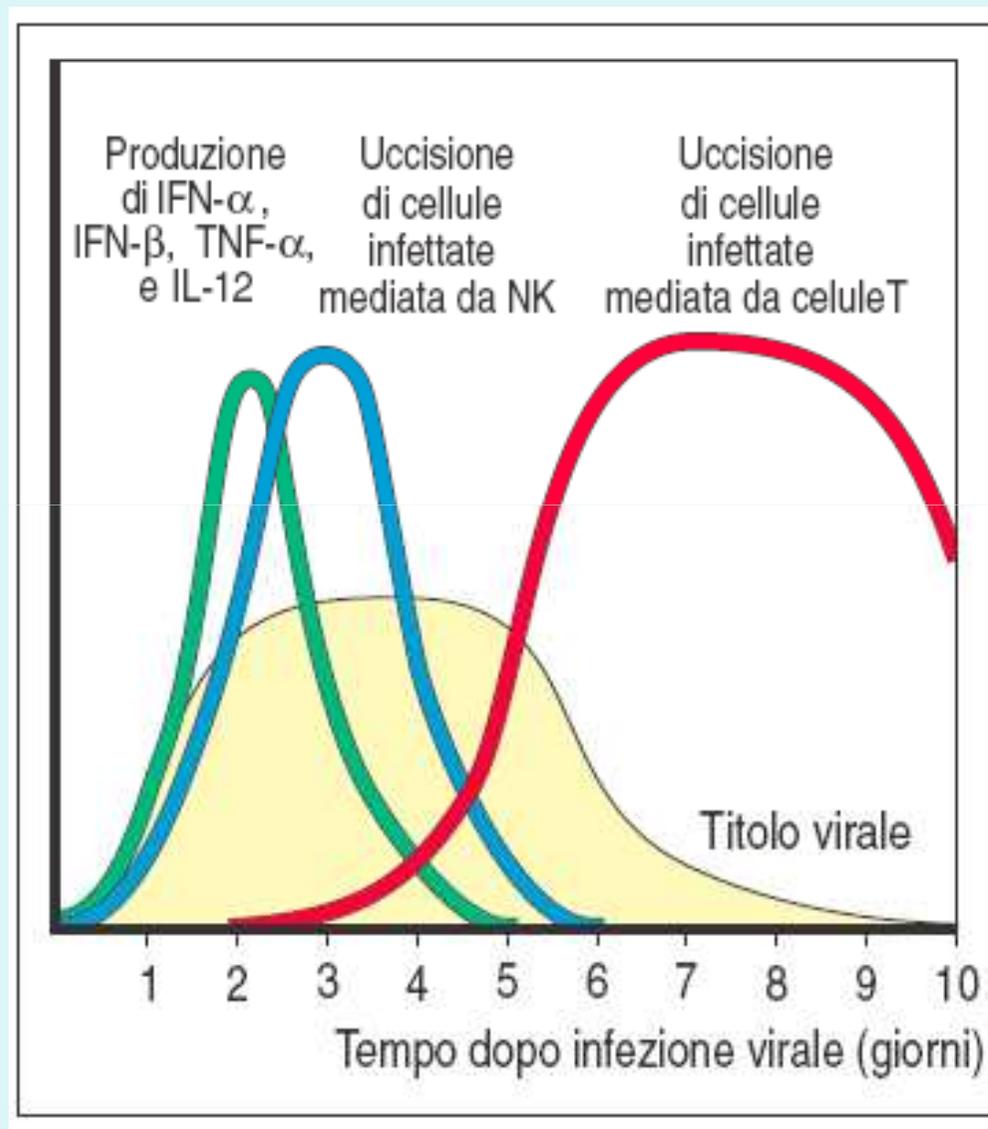


Le cellule NK umane sono chiamate anche **LGL** (large granular lymphocytes) ed hanno un diametro di 12-15  $\mu\text{m}$ . Sono presenti nel sangue e nei tessuti periferici nella misura del 5-20%. Non sono antigene-specifiche, e svolgono un ruolo importante nell'iniziale controllo dell'**infezioni virali** e dei **tumori**; inoltre hanno una funzione **immunoregolatrice con la produzione di citochine**. Il loro marker identificativo è il **CD56**.



Cellule NK  
e una cellula tumorale

## Le cellule NK e le infezioni virali



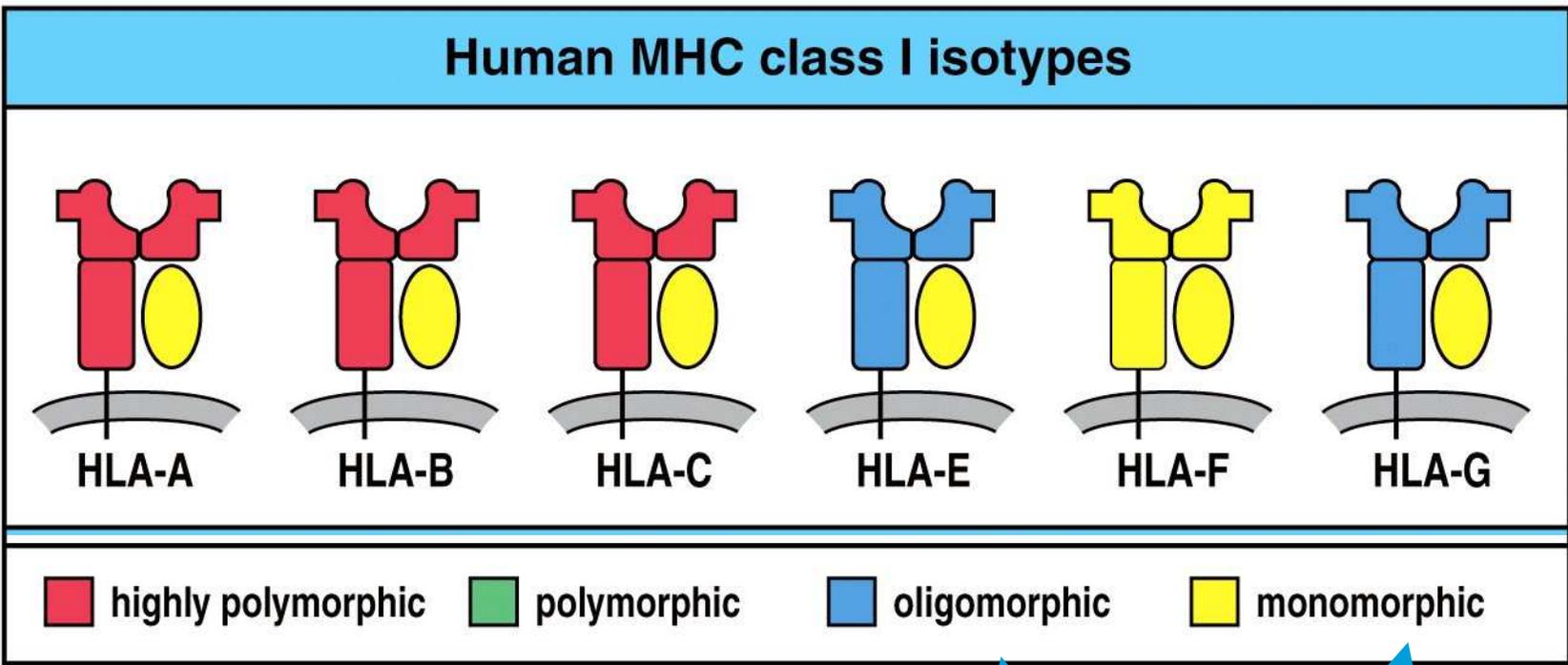


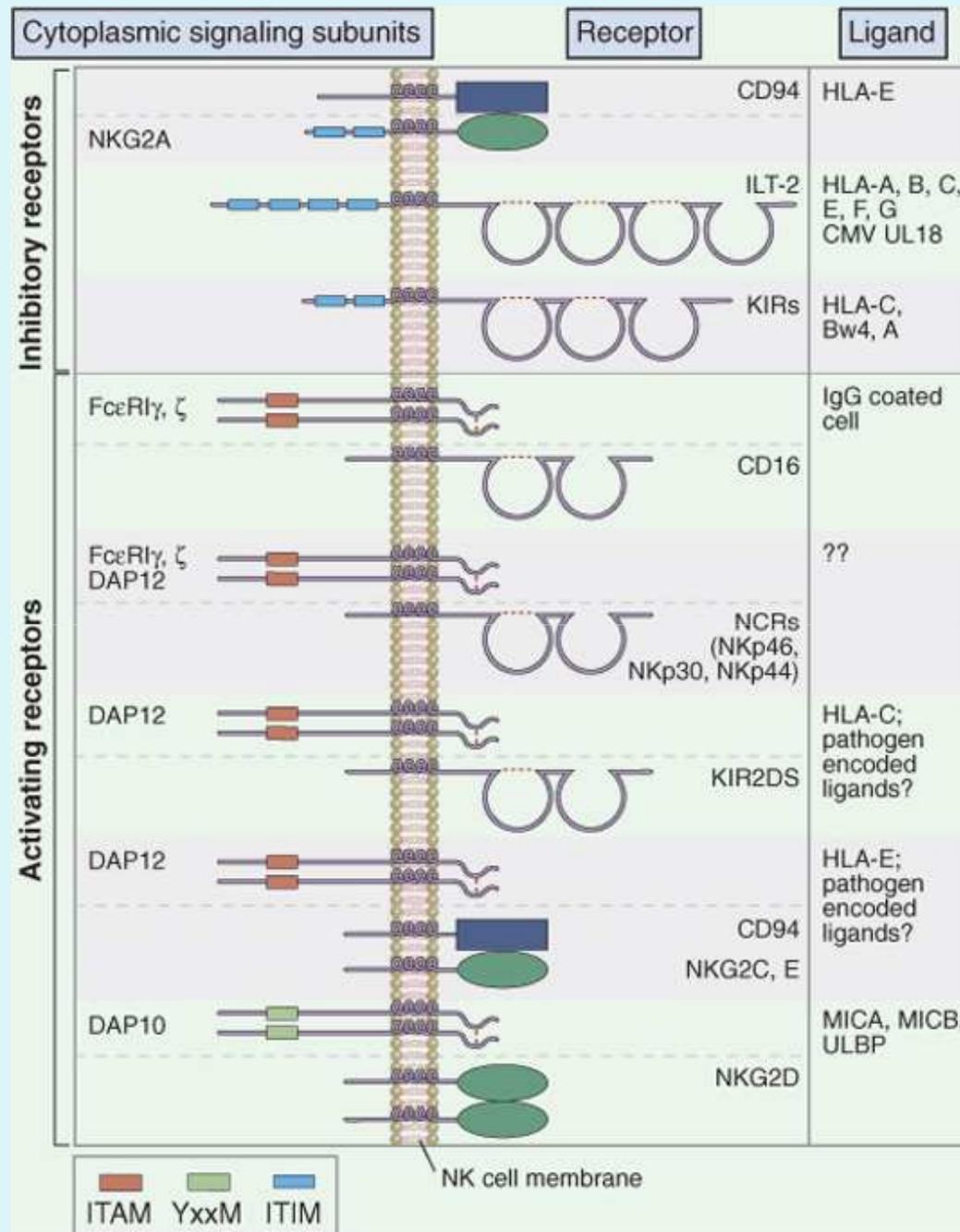
Figure 3-23 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

These are important molecules for presentation of peptides to CD8 T cells

These are important ligands for NK

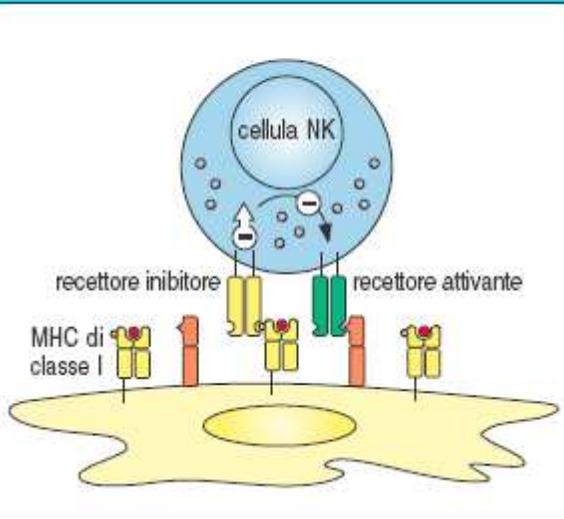
Come fanno le cellule NK a distinguere una cellula sana da una alterata e conseguentemente non agire sulle prime e invece eliminare le seconde?

**Le cellule NK hanno DUE TIPI DI RECETTORI, uno ATTIVATORE e l'altro INIBITORE**

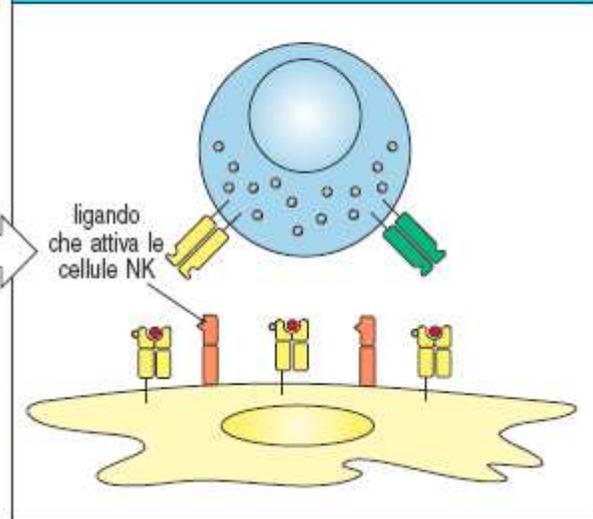


# Funzione dei recettori inibitori ed attivatori della cellula NK

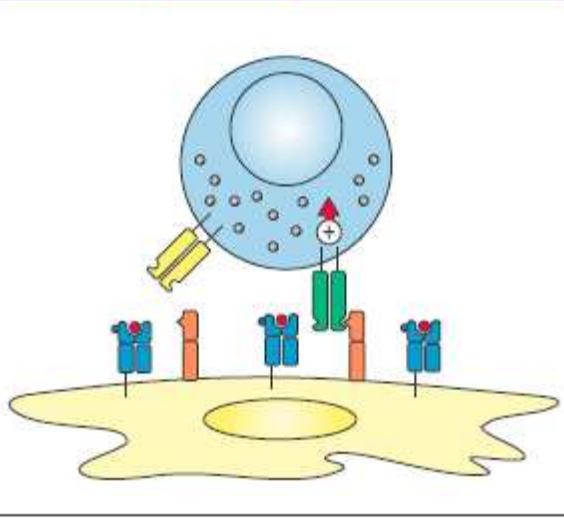
MHC di classe I è riconosciuto sulle cellule normali da recettori inibitori che inibiscono i segnali dai recettori attivanti



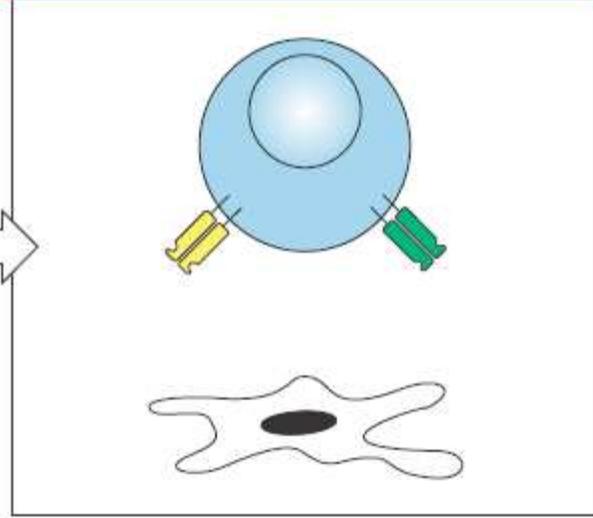
Le cellule NK non uccidono le cellule normali



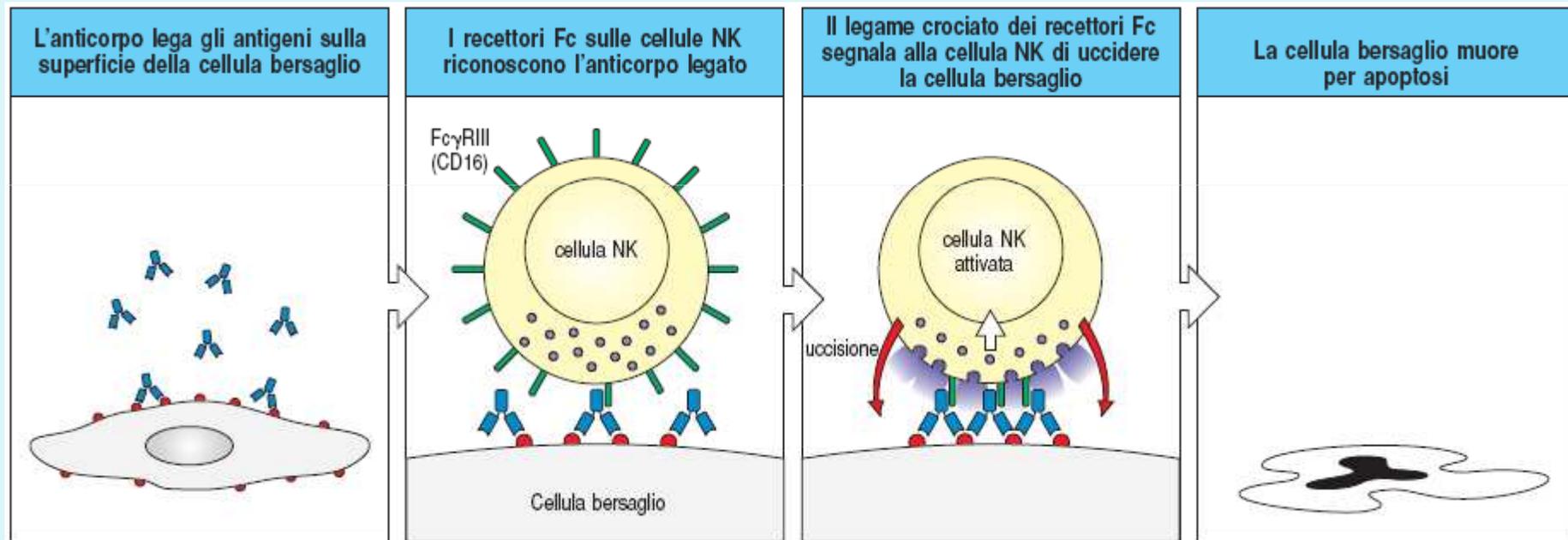
MHC di classe I alterati o assenti non possono stimolare un segnale negativo. La cellula NK è attivata da segnali che vengono da recettori attivanti



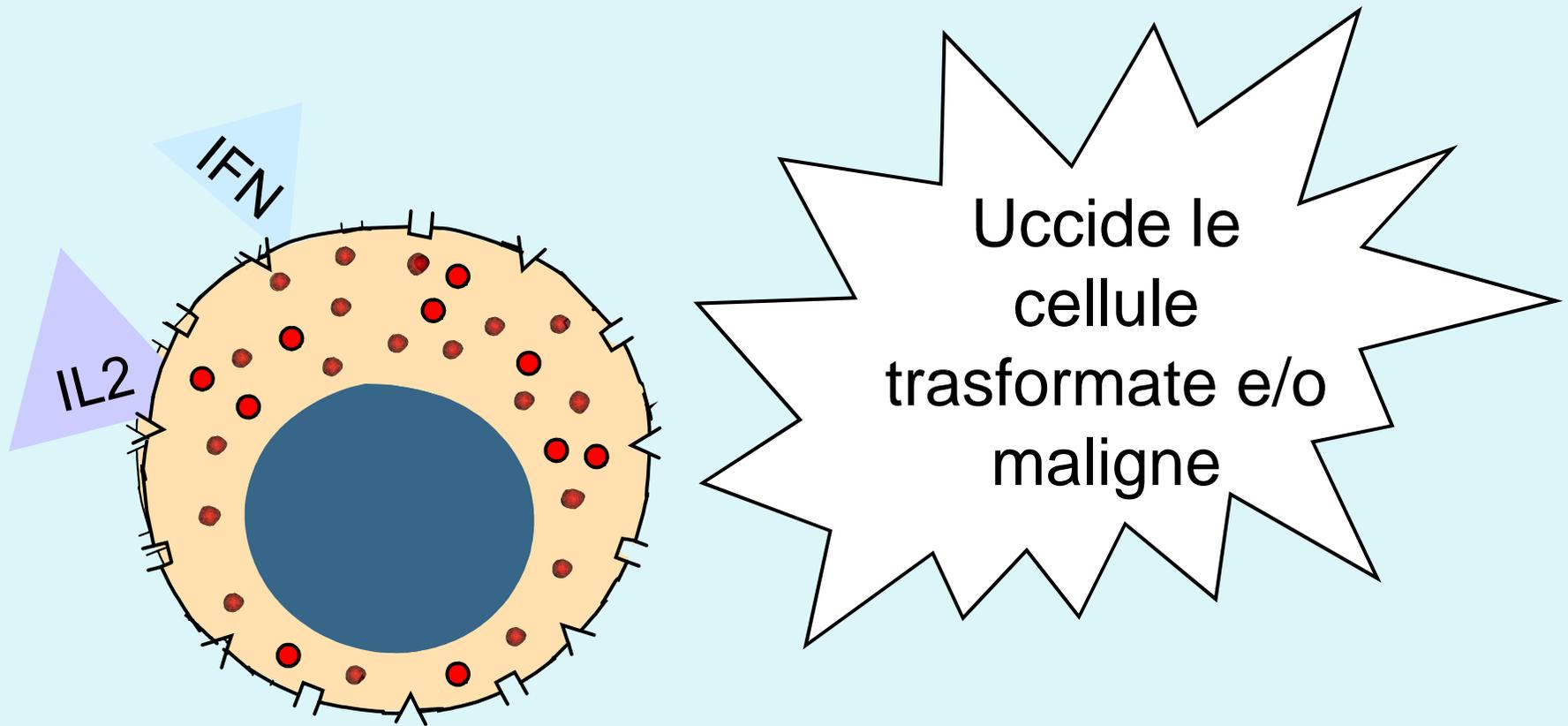
Cellule NK attivate rilasciano il contenuto dei granuli, inducendo apoptosi della cellula bersaglio



# LE CELLULE NK POSSONO UCCIDERE LE CELLULE ALTERATE RICOPERTE DA ANTICORPI (ADCC)



# Cellule Killer Attivate dalle Linfochine (LAK)



# I LINFOCITI DELL'IMMUNITA' INNATA

Linfociti innati-simili		
Cellule B-1	Linfociti $\gamma:\delta$ epiteliali	Cellule NK T
Fanno anticorpi naturali, proteggono da infezioni di <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Producono citochine rapidamente	Producono citochine rapidamente
Ligandi non associati a MHC	Ligandi associati a MHC di classe IB	I ligandi sono lipidi legati a CD1d
Non possono essere amplificati	Non possono essere amplificati	Non possono essere amplificati

# **ORGANI LINFOIDI**

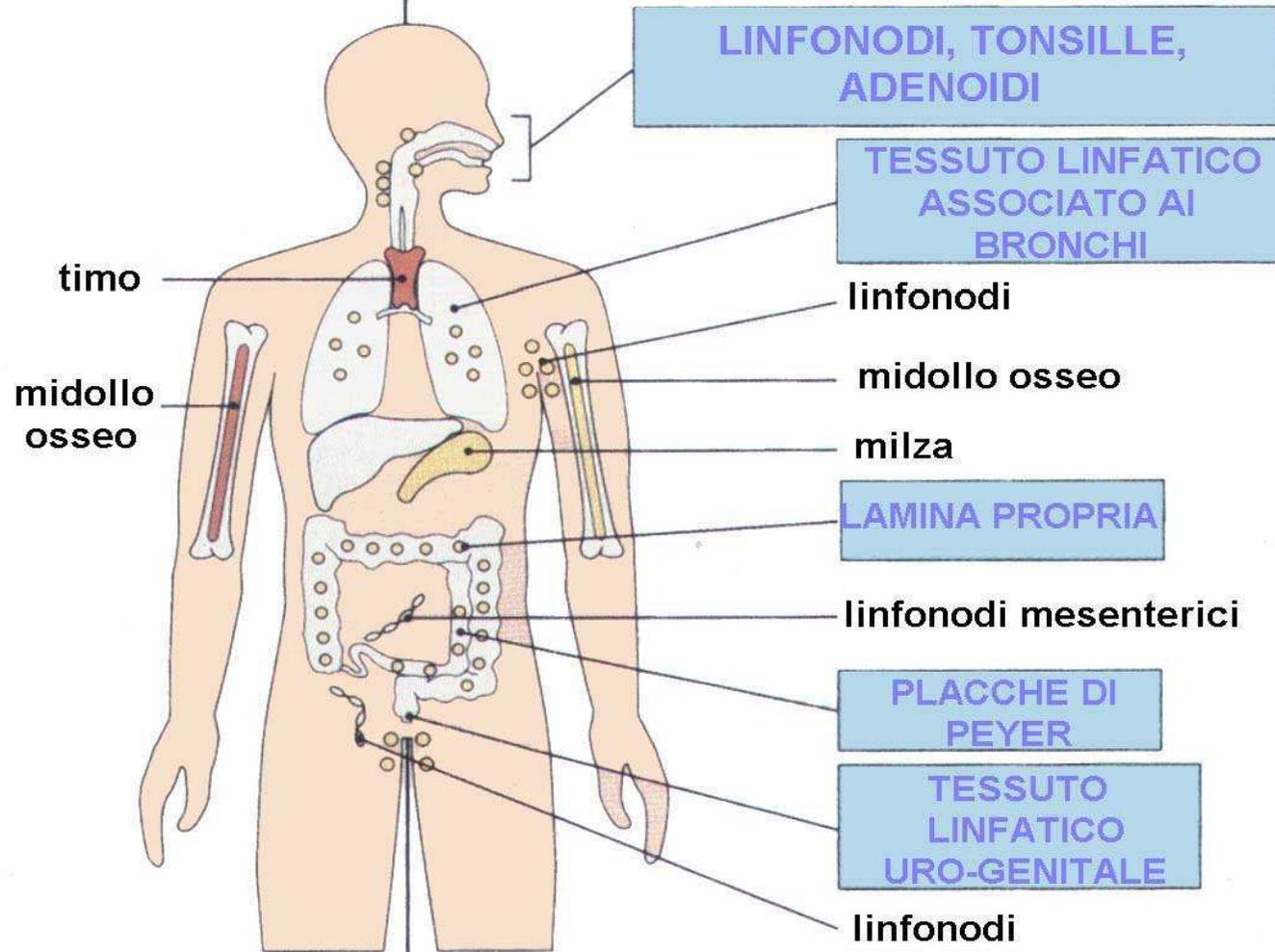
**PRIMARI O CENTRALI**

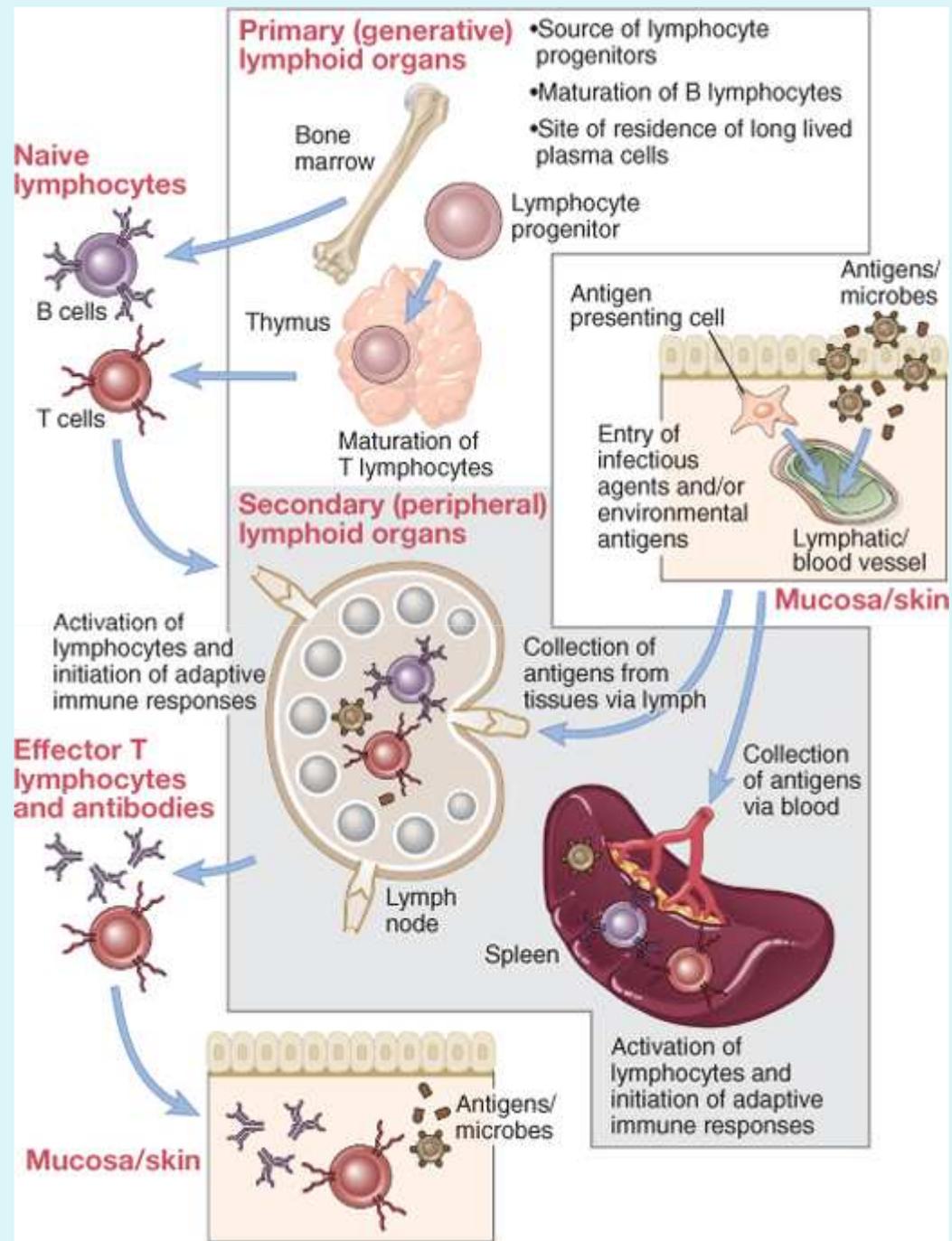
**SECONDARI O PERIFERICI**

# ORGANI LINFATICI PRIMARI E SECONDARI

ORGANI LINFATICI  
PRIMARI

ORGANI LINFATICI  
SECONDARI





# **ORGANI LINFOIDI PRIMARI O CENTRALI**

## **MIDOLLO OSSEO (LINFOCITI B)**

- **BORSA DI FABRIZIO (uccelli)**
- **FEGATO FETALE (feto)**
- **MIDOLLO OSSEO (adulto)**

**DOPO LA NASCITA I LINFOCITI B MATURANO NEL  
MIDOLLO OSSEO E ATTRAVERSO IL SANGUE SI  
LOCALIZZANO NEGLI ORGANI LINFOIDI  
SECONDARI, DOVE PROVVEDERANNO AL  
RICONOSCIMENTO DEGLI ANTIGENI**

# **ORGANI LINFOIDI**

## **PRIMARI O CENTRALI**

### **TIMO**

#### **(LINFOCITI T)**

**ORGANO LINFOEPITELIALE, DERIVA DALLA III E IV TASCA FARINGEA: STRUTTURA A LOBULI, CIASCUNO CON CORTICALE E MIDOLLARE. NELLA CORTICALE PREVALENZA DI CELLULE EPITELIO-RETICOLARI E DI TIMOCITI.**

**NELLA MIDOLLARE SONO PRESENTI OLTRE AI TIMOCITI I MACROFAGI E LE CELLULE DENDRITICHE**

**I PROGENITORI LINFOIDI CHE SI TROVANO  
NEL MIDOLLO OSSEO MIGRANO NEL TIMO  
(TIMOCITI) DOVE COMPLETANO LA LORO  
MATURAZIONE**

**I TIMOCITI MATURANO NELLA CORTICALE  
E NEL MIDOLLARE DEL TIMO E QUINDI  
RAGGIUNGONO GLI ORGANI LINFATICI  
PERIFERICI**

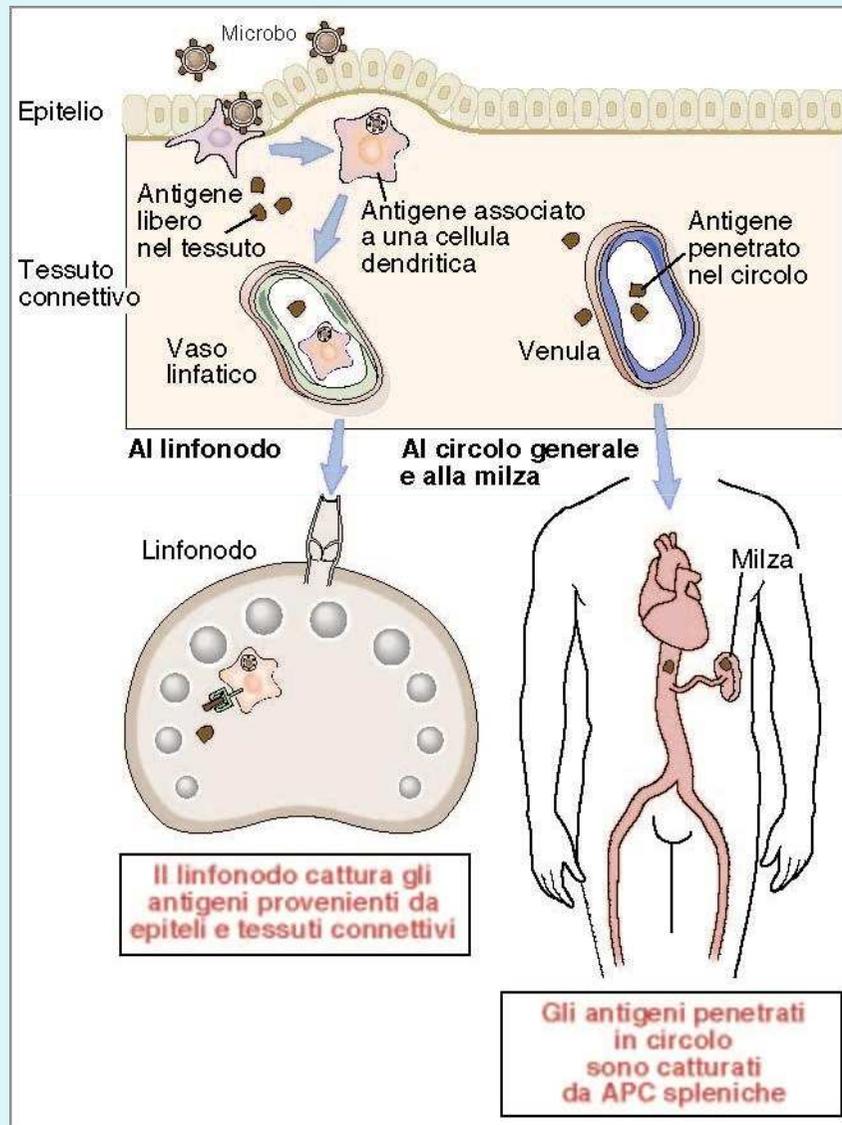
**SOLO IL 5-10% SOPRAVVIVE**

# **ORGANI LINFOIDI SECONDARI O PERIFERICI**

- **LINFONODI**
- **MILZA**
- **TESSUTO ASSOCIATO ALLE MUCOSE**

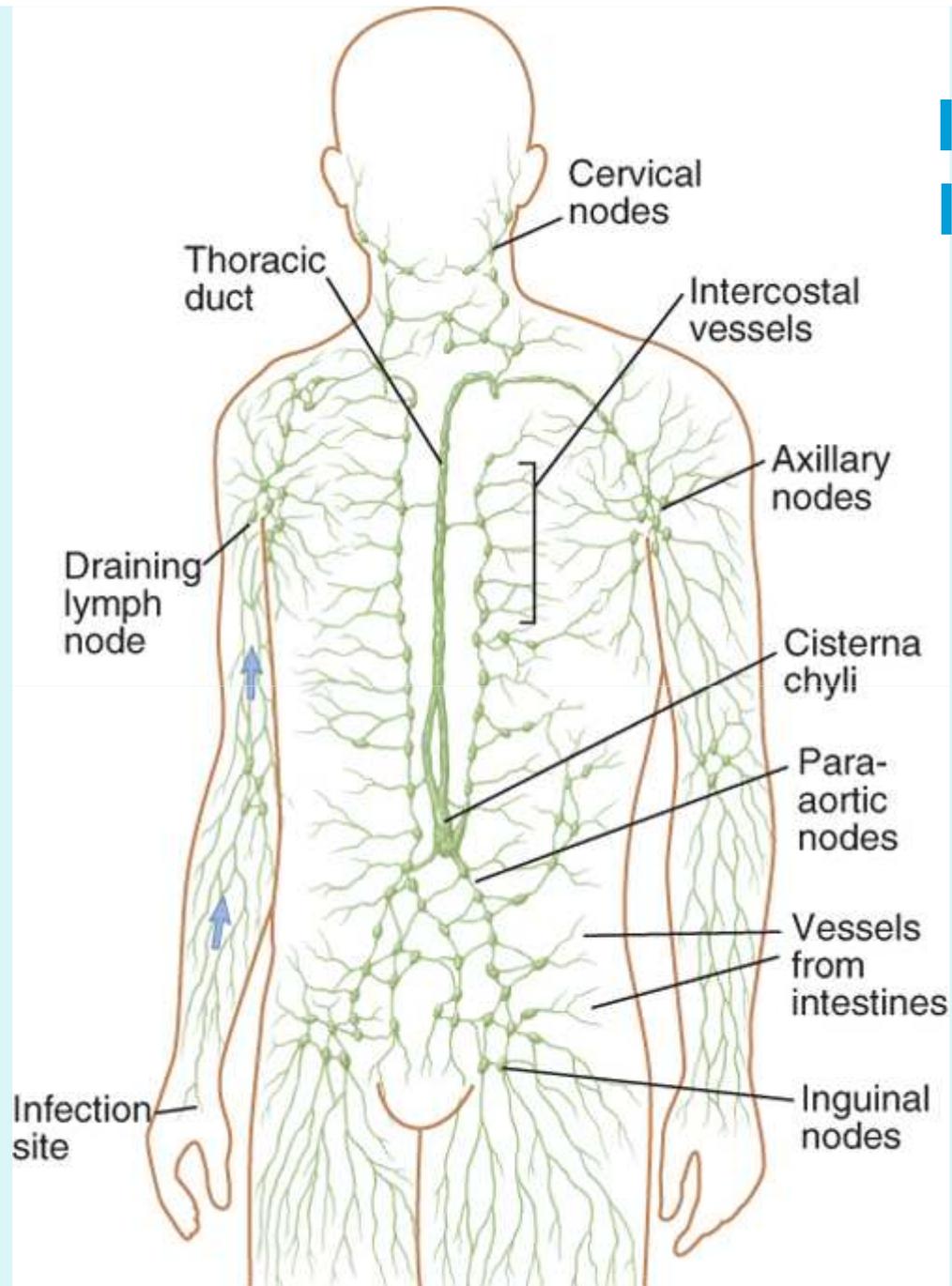
**Gli organi linfoidi secondari NON sono solo centri di maturazione dei linfociti, ma sono il luogo dove essi vengono a contatto con gli antigeni e quindi sono il luogo dove viene attivata la risposta immunitaria acquisita**

# Captazione degli antigeni

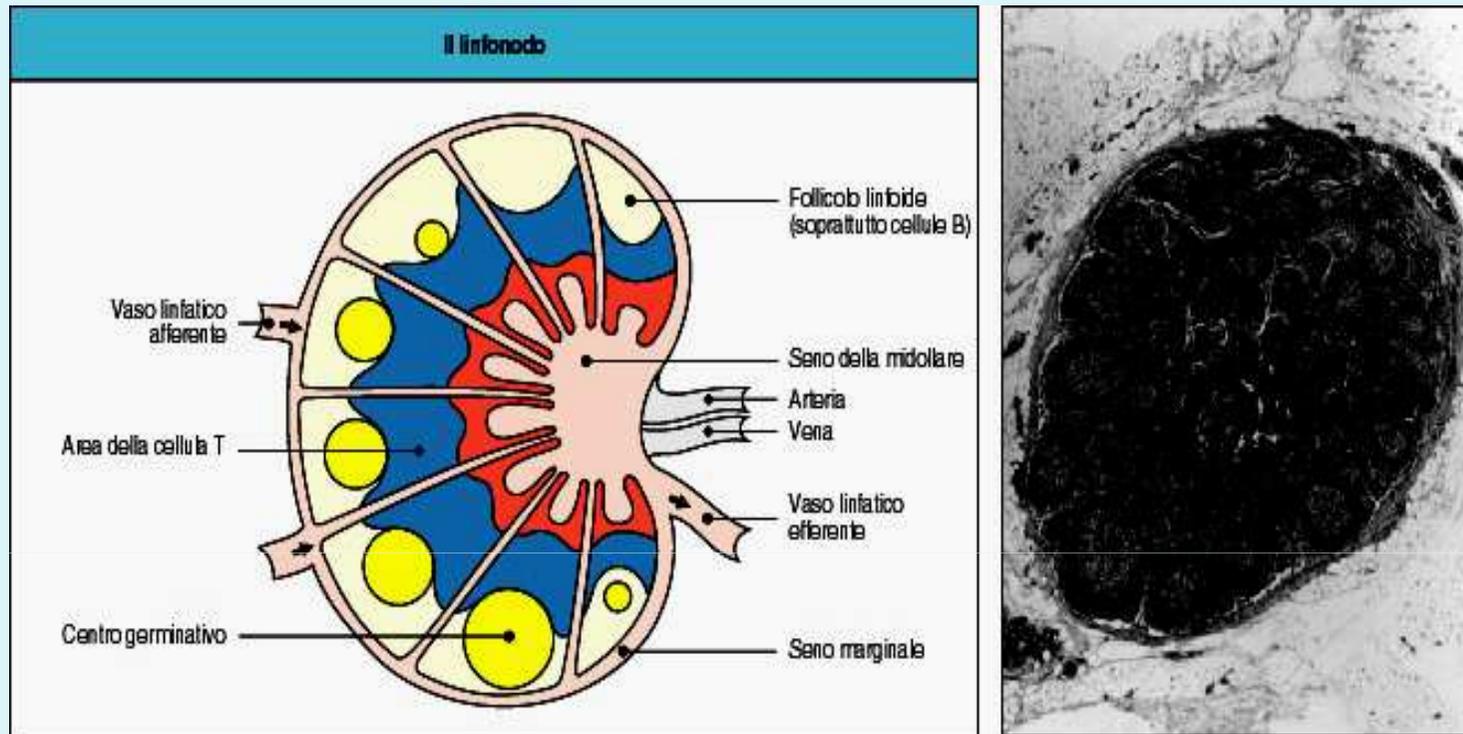


**I microrganismi penetrati attraverso l'epitelio sono catturati dalle cellule presentanti l'antigene (APC) ivi residenti ed entrano nei vasi linfatici o sanguigni, che li trasportano agli organi linfoidi periferici.**

## Il sistema linfatico e linfonodi



## LINFONODO

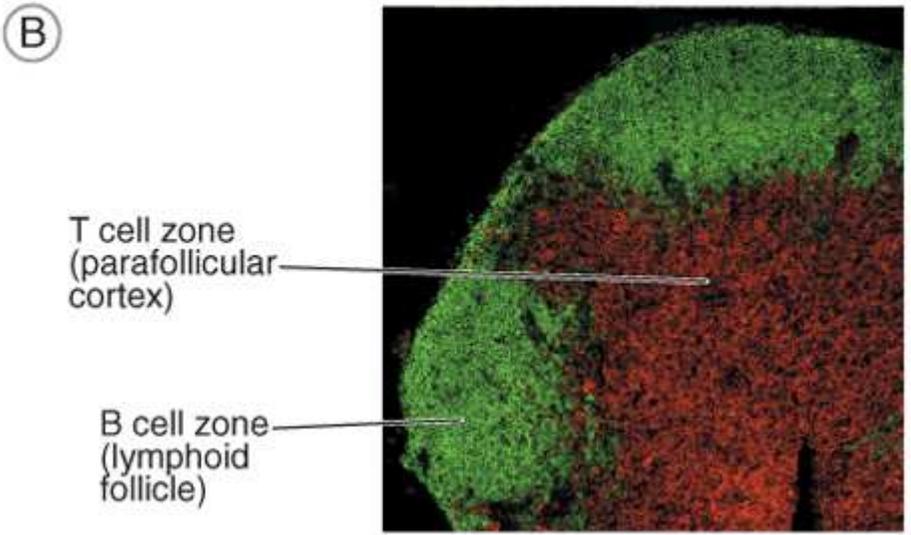
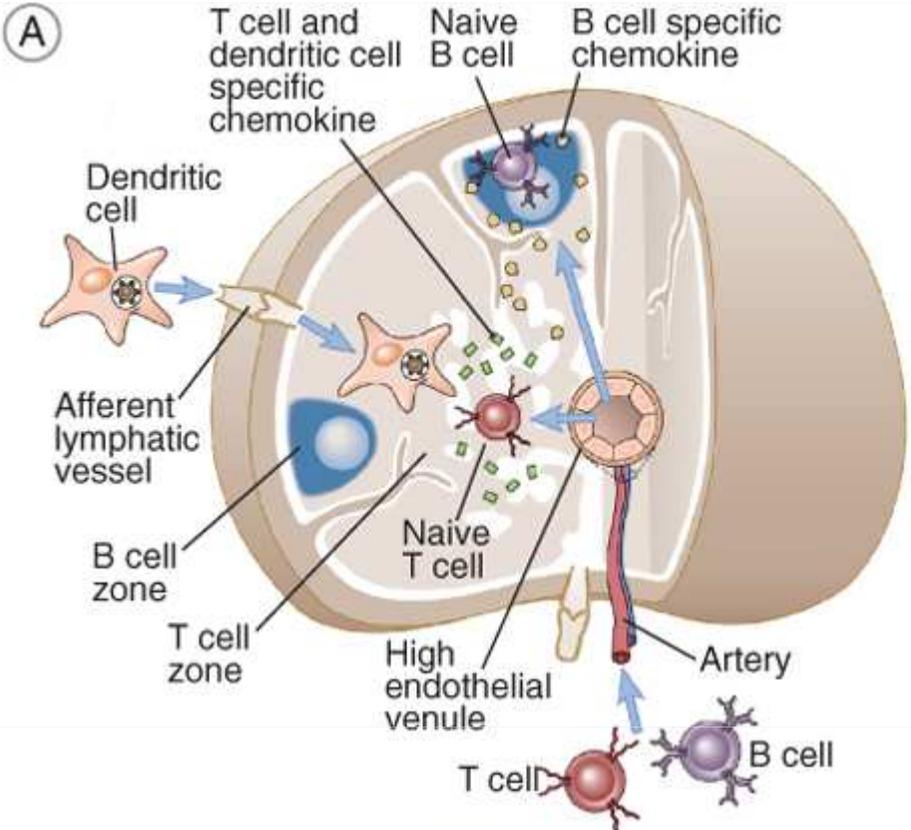


Nella **corteccia** sono presenti i **follicoli** provvisti di un centro germinativo, principale sede dei linfociti B.

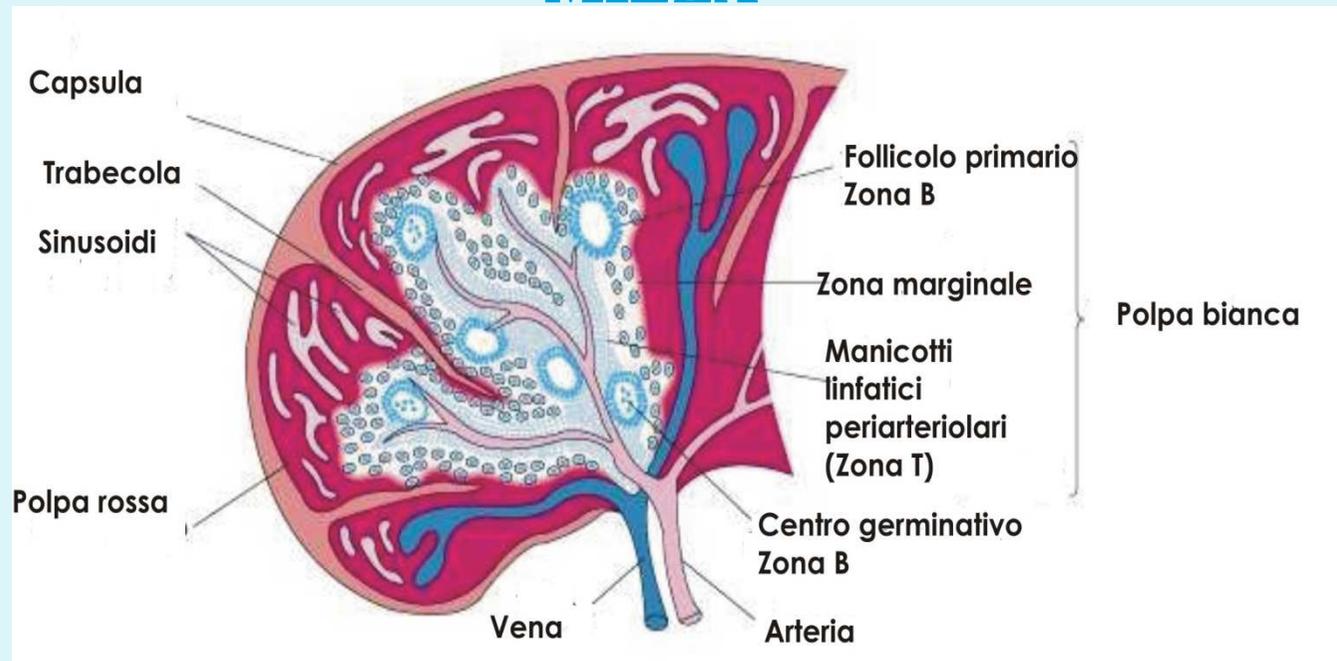
Le **zone paracorticali** sono invece sede dei linfociti T.

Nella **zona midollare** si trovano prevalentemente le plasmacellule che sintetizzano le immunoglobuline.

# Distribuzione dei linfociti B e T nel linfonodo



# MILZA



Il parenchima della milza presenta aree distinguibili in:

**POLPA BIANCA**, costituita da aggregati linfoidei distribuiti nella **POLPA ROSSA**, che rappresenta la maggior parte del parenchima, molto vascolarizzata.

Le due zone del parenchima splenico, sono in rapporto alle due principali funzioni che svolge la milza:

➤ **la polpa bianca: organo linfopoietico** è ricca di linfociti B e T,

➤ **la polpa rossa: organo emocateretico** è ricca di macrofagi e costituisce un luogo di distruzione di cellule del sangue, principalmente eritrociti.

La milza rappresenta anche un importante serbatoio di sangue per la presenza di una complessa rete di vasi e seni vascolari.

## **TESSUTO LINFATICO ASSOCIATO ALLE MUCOSE (MALT)**

**Questo tessuto costituisce uno dei maggiori organi linfatici secondari. E' distribuito sulla superficie delle mucose ed arriva a coprire un'area di circa 400m<sup>2</sup>. Il nome del tessuto del MALT cambia secondo il punto ove è localizzato.**

**GALT. (Gut-Associated Lymphoid Tissue): tessuto linfatico associato all'intestino tenue (appendice ileo-cecale e placche di Peyer).**

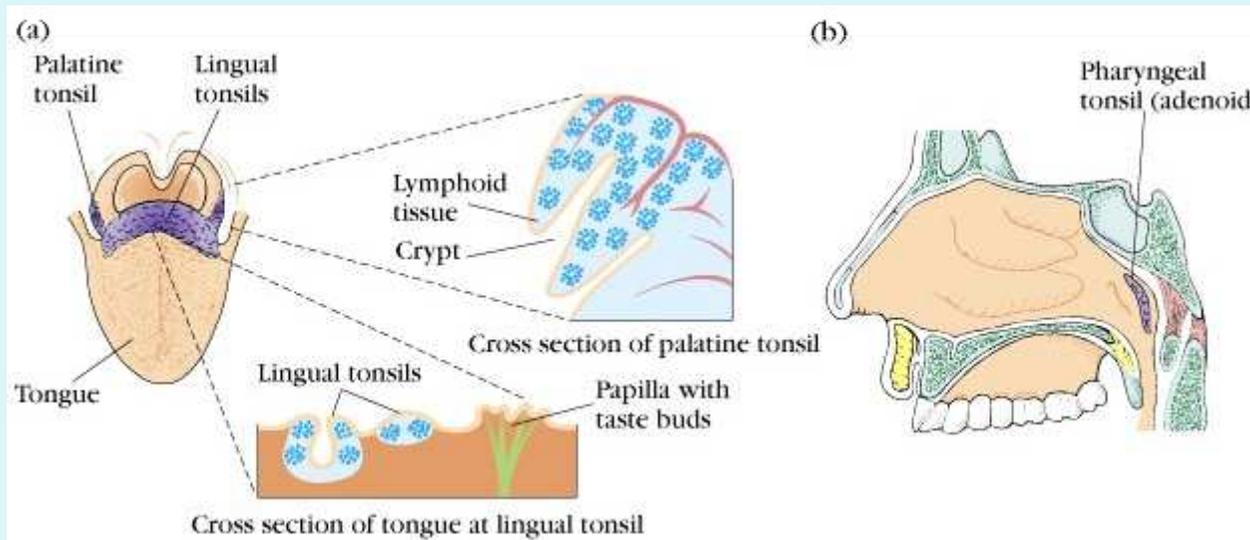
**BALT. (Bronchial/tracheal-Associated Lymphoid Tissue): tessuto linfatico associato alle mucose del bronchi.**

**NALT. (Nasal-Associated Lymphoid Tissue): tessuto linfatico associato alle mucose nasali.**

# TESSUTO LINFATICO ASSOCIATO ALLE MUCOSE

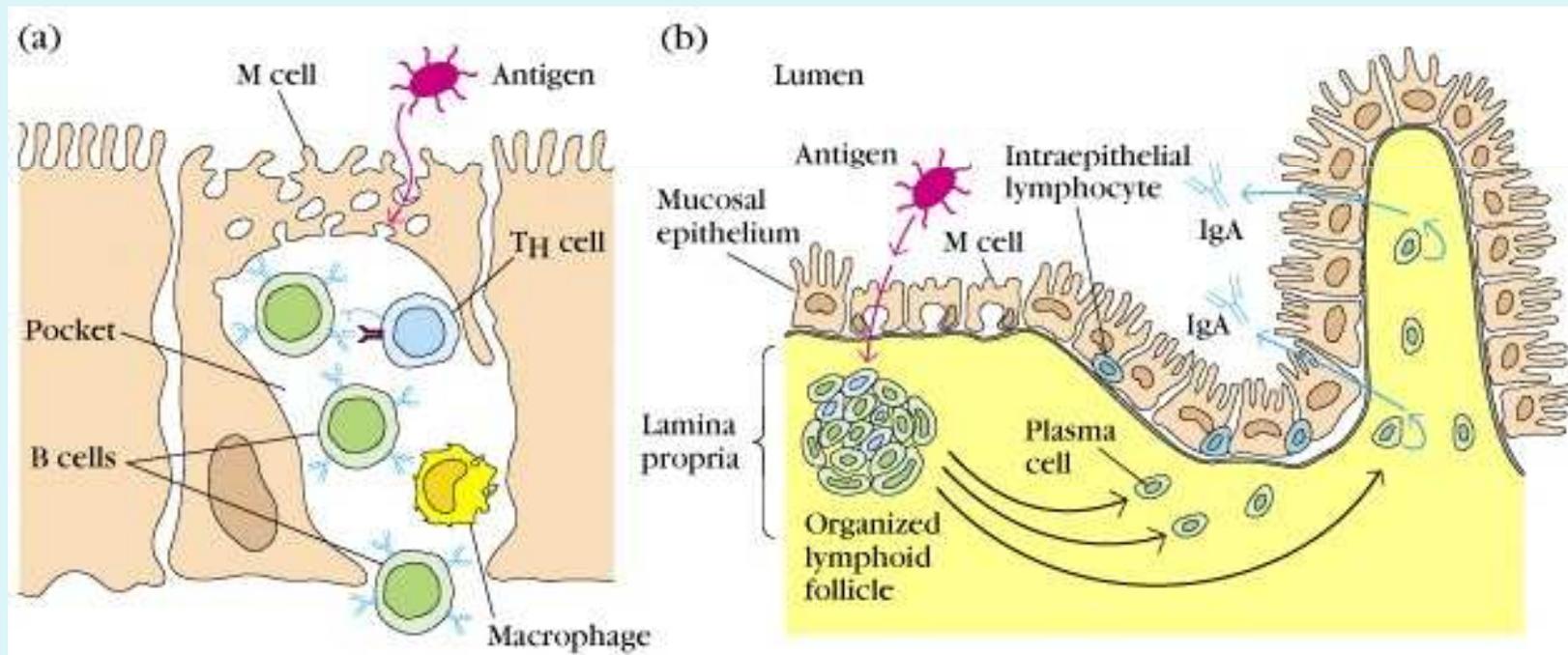
**Il MALT ha tre livelli di organizzazione:**

➤ **Follicoli Linfatici organizzati, ES. TONSILLE, PLACCHE DI PEYER, APPENDICE CECALE**



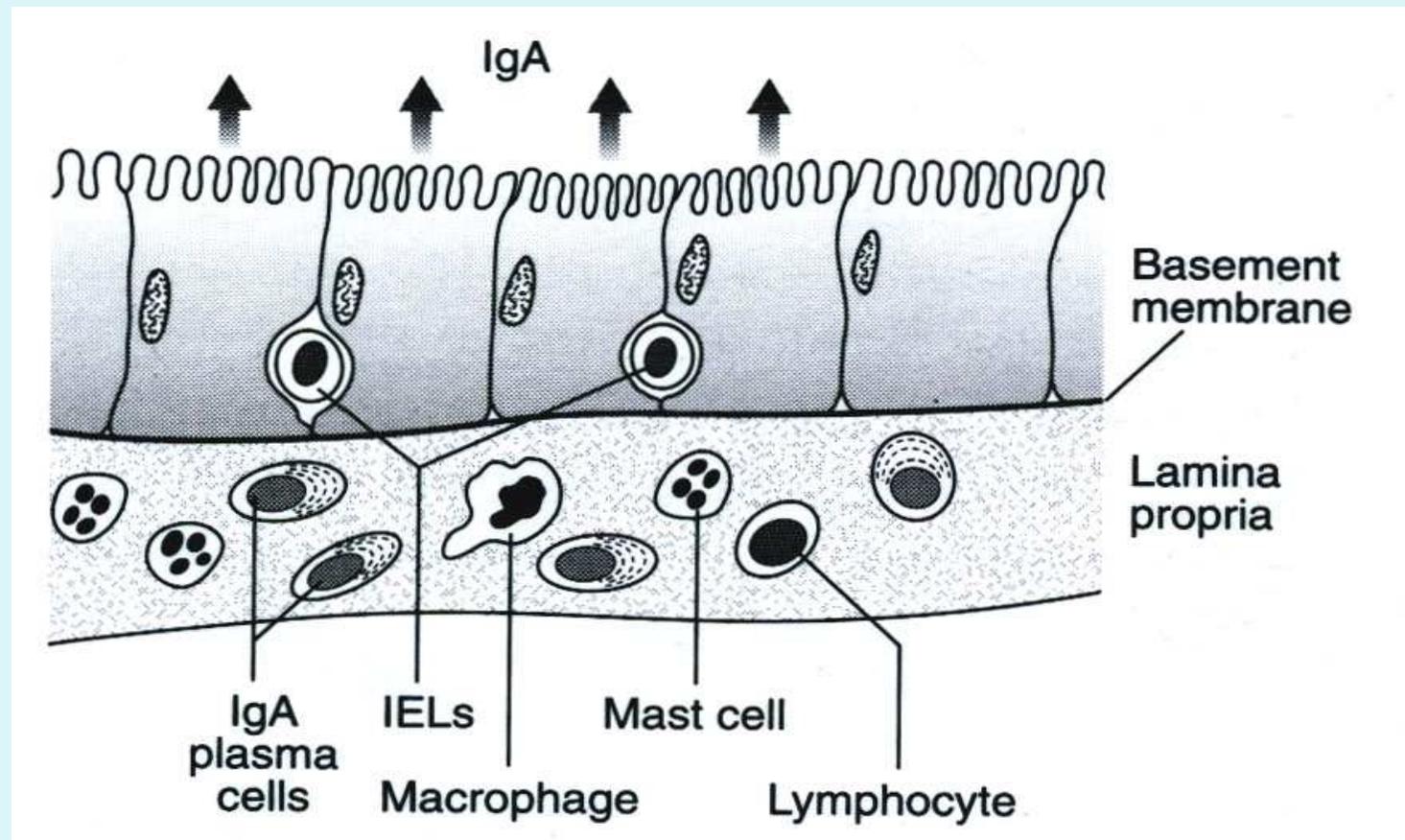
# TESSUTO LINFATICO ASSOCIATO ALLE MUCOSE

➤ **Follicoli linfatici isolati** (presenti nella lamina propria dell'intestino)

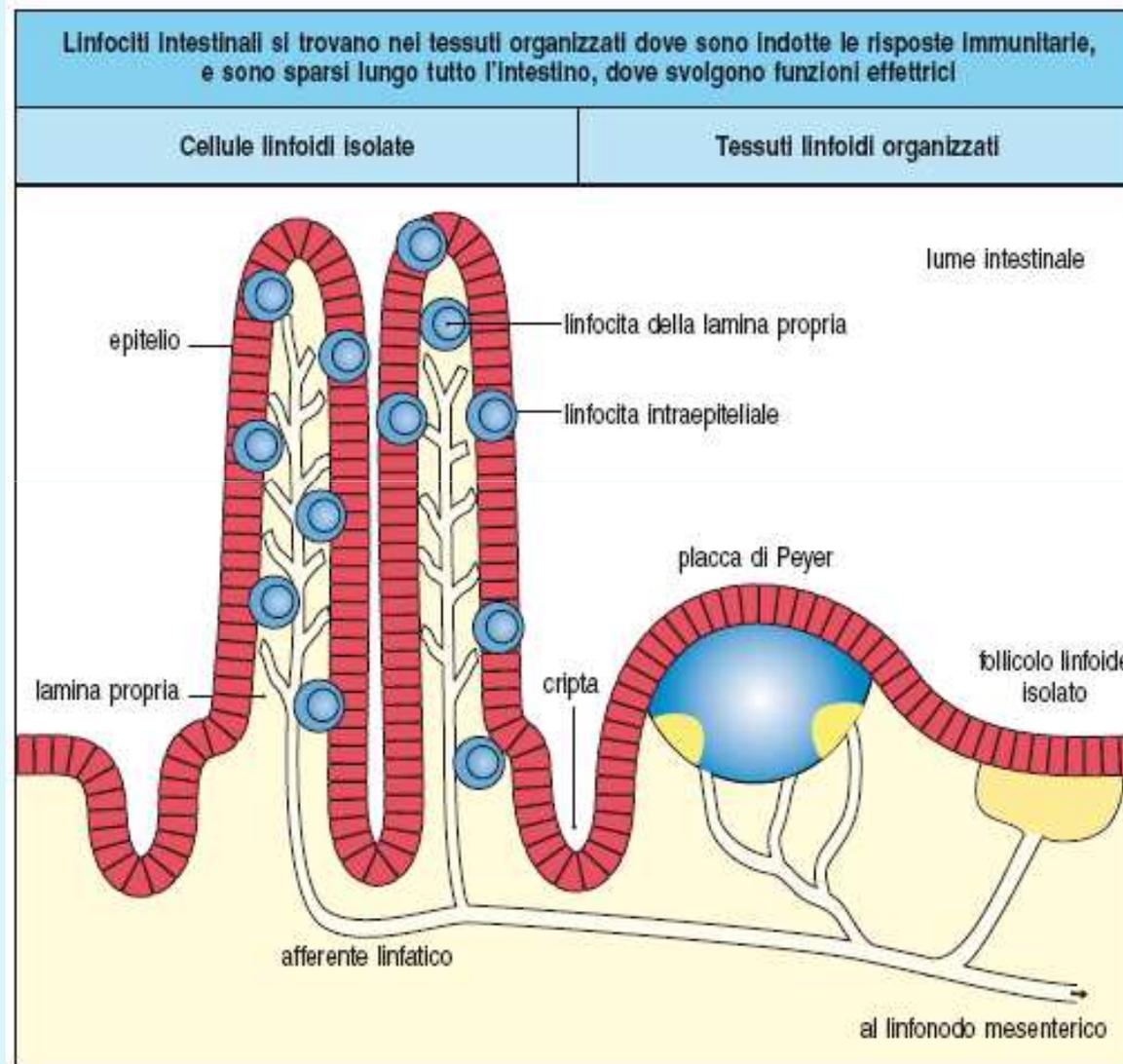


## TESSUTO LINFATICO ASSOCIATO ALLE MUCOSE

➤ **Tessuto linfatico diffuso** (presenti nella lamina propria dell'apparato digerente e respiratorio)

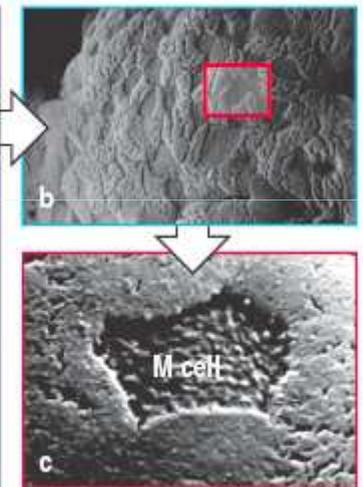
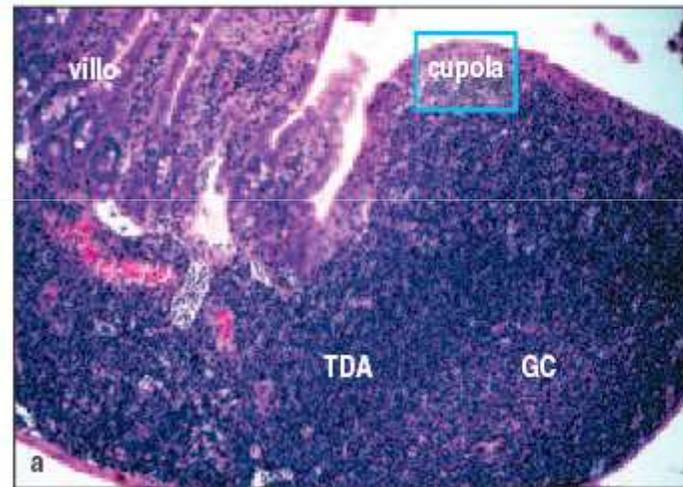
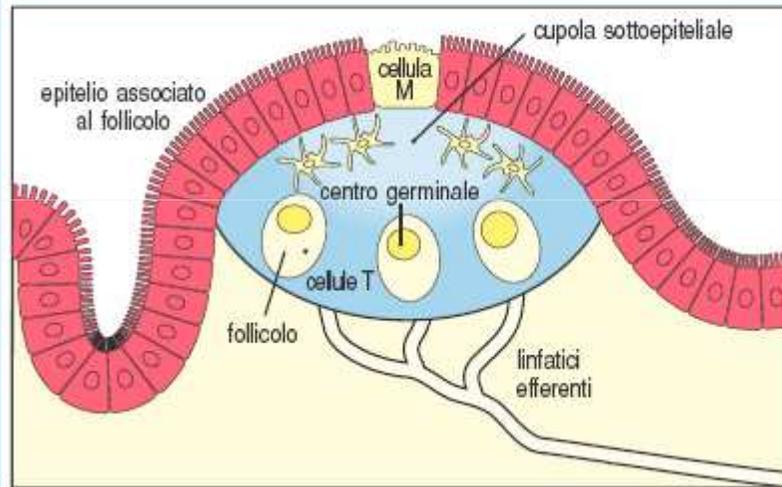


# I tre livelli di organizzazione nel GALT

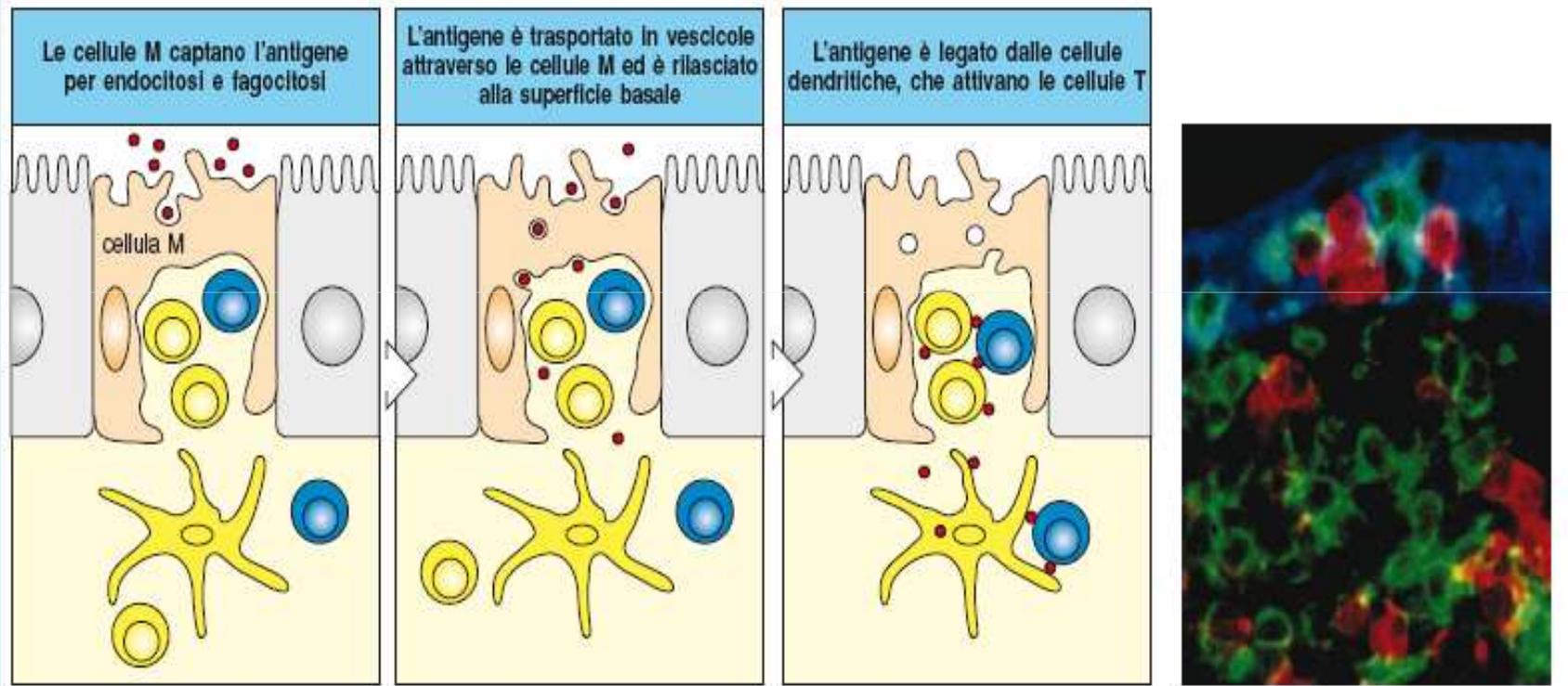


# Organizzazione della placca di Peyer

Le placche di Peyer sono ricoperte da uno strato epiteliale che contiene cellule specializzate, chiamate cellule M, che hanno membrane pieghettate

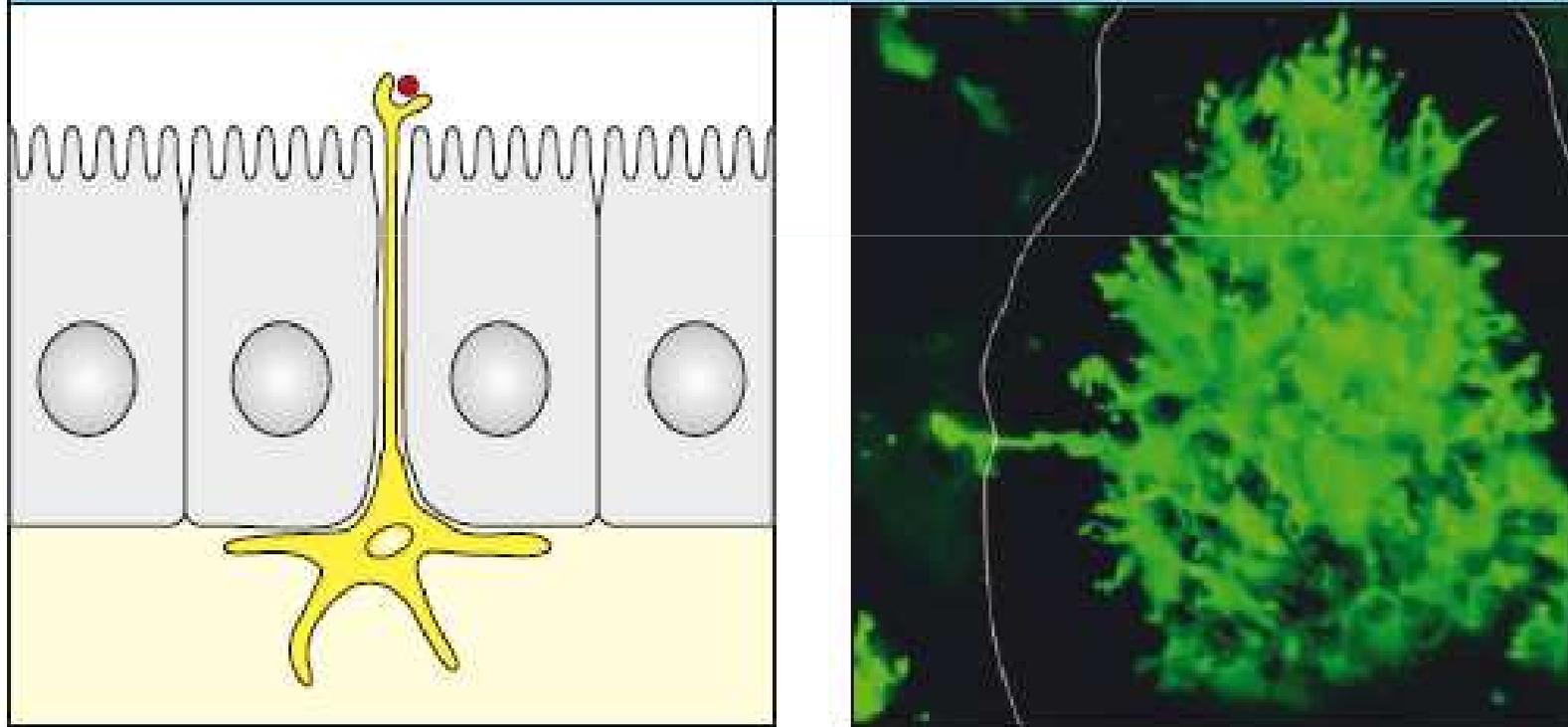


## Captazione dell'Ag da parte delle cellule M

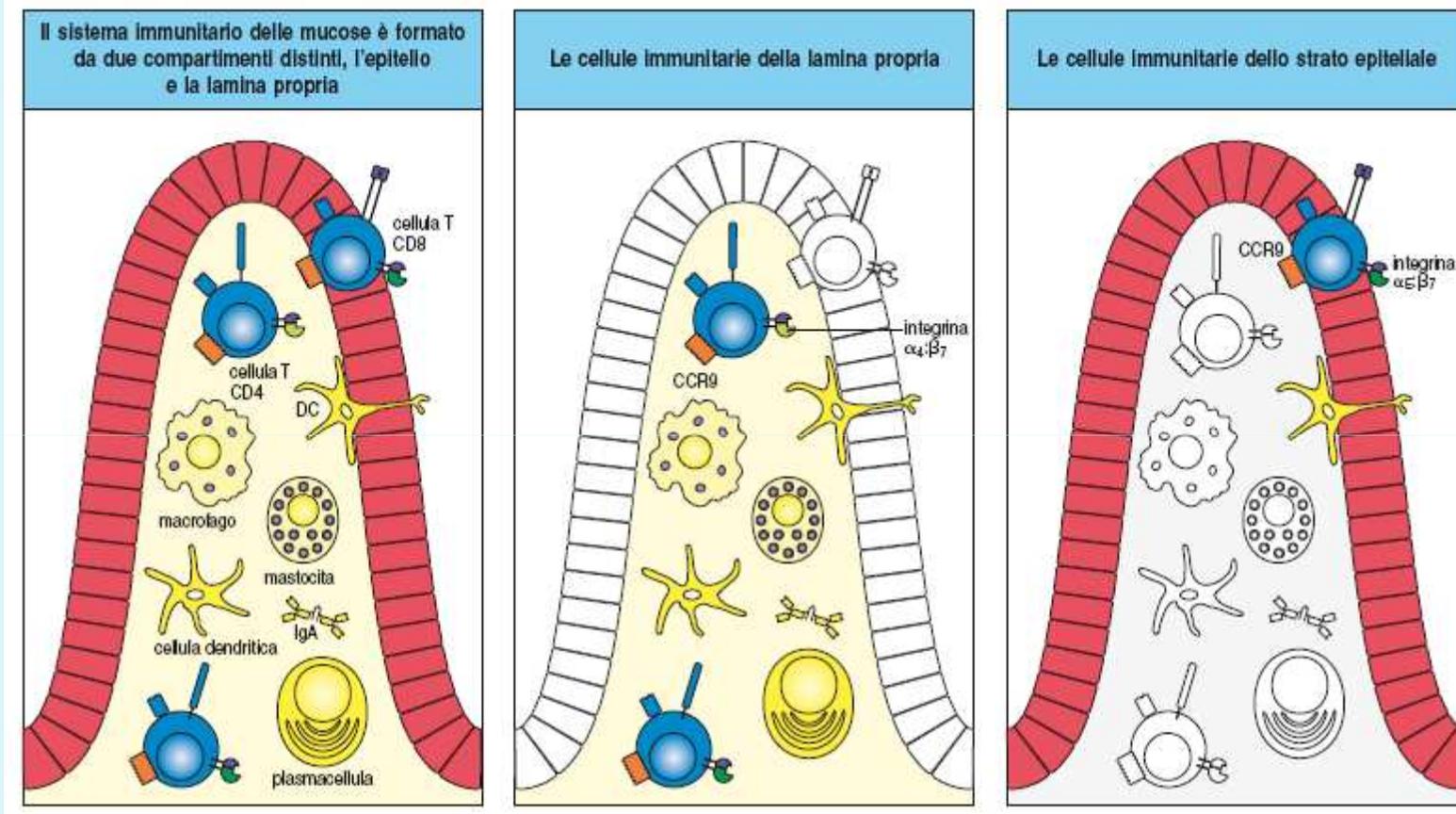


## Le cellule dendritiche sono abbondanti nella lamina propria

Le cellule dendritiche possono estendere i loro processi attraverso lo strato epiteliale per catturare l'antigene dal lume dell'intestino

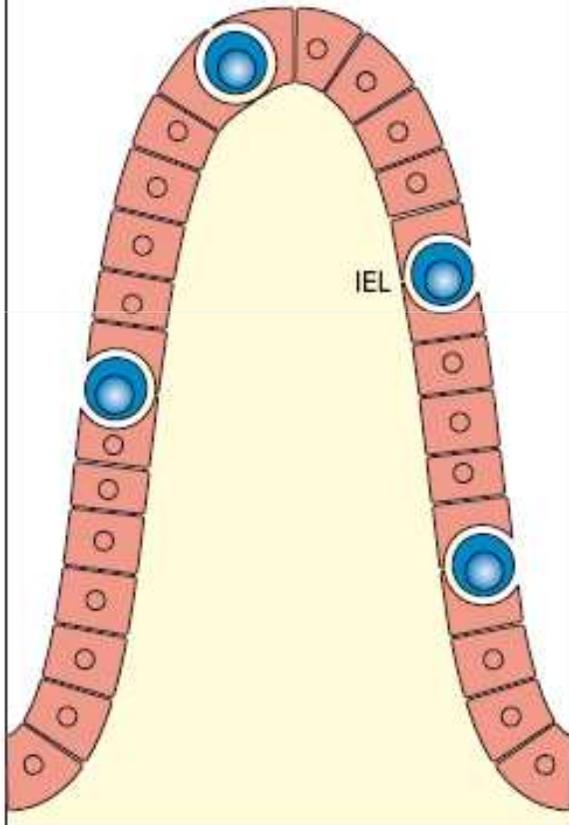


# Cellule dell'epitelio e della lamina propria della mucosa intestinale

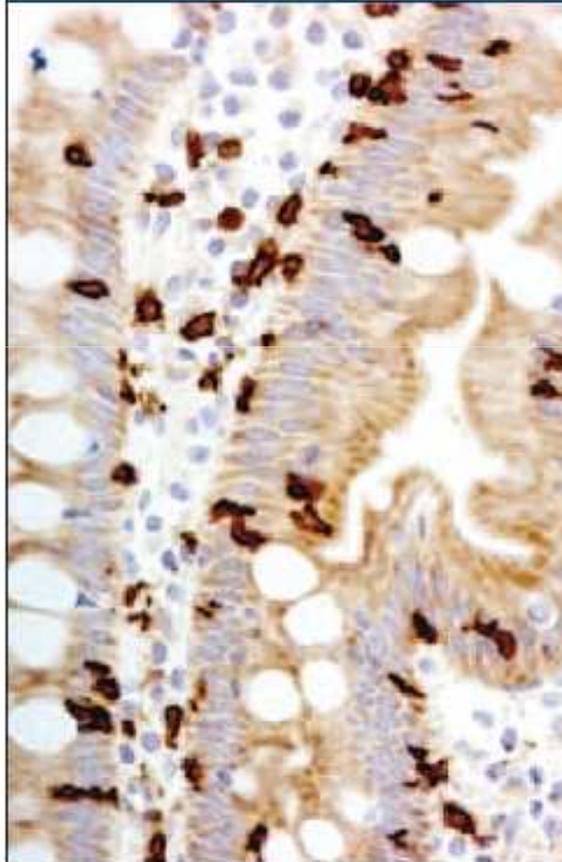


# LINFOCITI INTRAEPITELIALI (IEL)

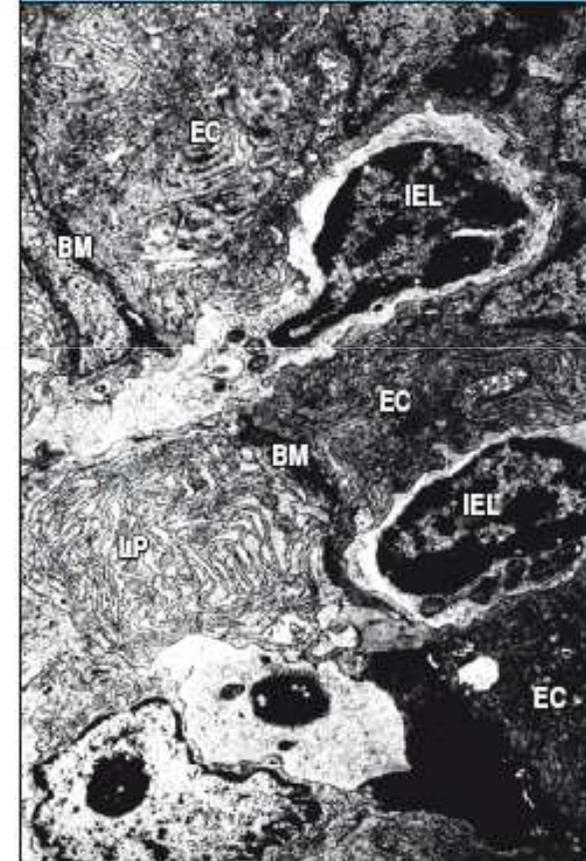
Nel rivestimento epiteliale dell'intestino si trovano dei linfociti denominati linfociti intraepiteliali (IEL)



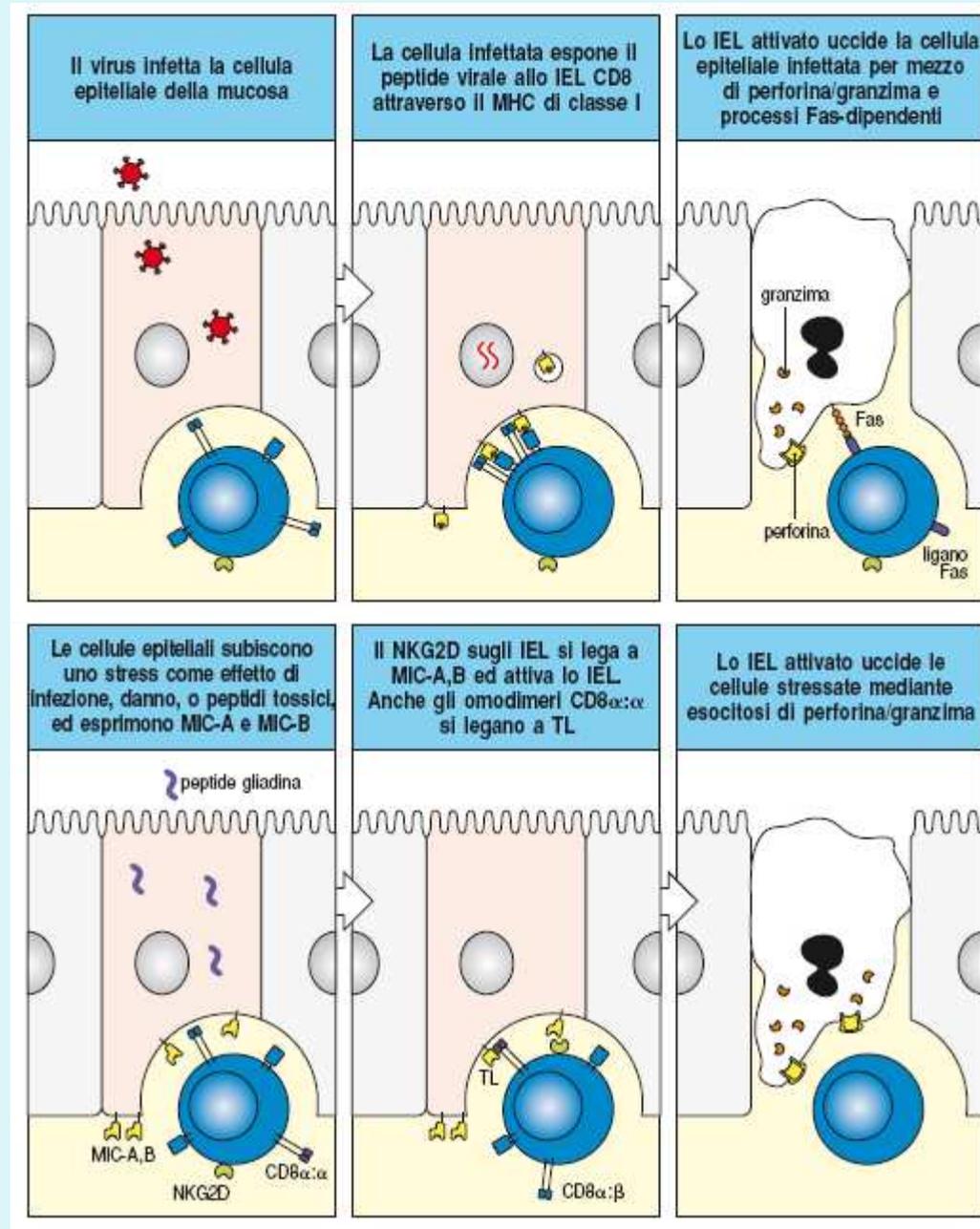
I linfociti intraepiteliali sono cellule T CD8-positivo



A ingrandimento maggiore si possono vedere gli IEL dentro lo strato epiteliale tra le cellule epiteliali



# Funzione degli IEL



## Sommario della lezione

**Gli organi linfatici primari sono il timo e il midollo osseo. In questi organi avviene la maturazione dei linfociti T e dei linfociti B.**

**Gli organi linfatici periferici o secondari sono i linfonodi, la milza e gli organi linfatici associati alle mucose (MALT). In questi organi avviene l'incontro tra i linfociti (T e B) e l'antigene e si sviluppa la risposta immunitaria acquisita.**

**Le cellule dell'immunità innata sono :**

**I monociti/macrofagi;**

**I granulociti;**

**Le cellule dendritiche;**

**Le cellule NK**

**Sono cellule circolanti che vengono reclutate nei focolai d'infezione e riconoscono i microbi mediante numerosi recettori**

**I macrofagi, i neutrofili e le cellule dendritiche fagocitano i microbi per poi distruggerli all'interno della cellula.**

**Le cellule NK uccidono le cellule alterate.**