

Immunologia (2 CFU)

CI Biochimica Clinica e Immunologia
(coordinatore: Silvia Biocca)

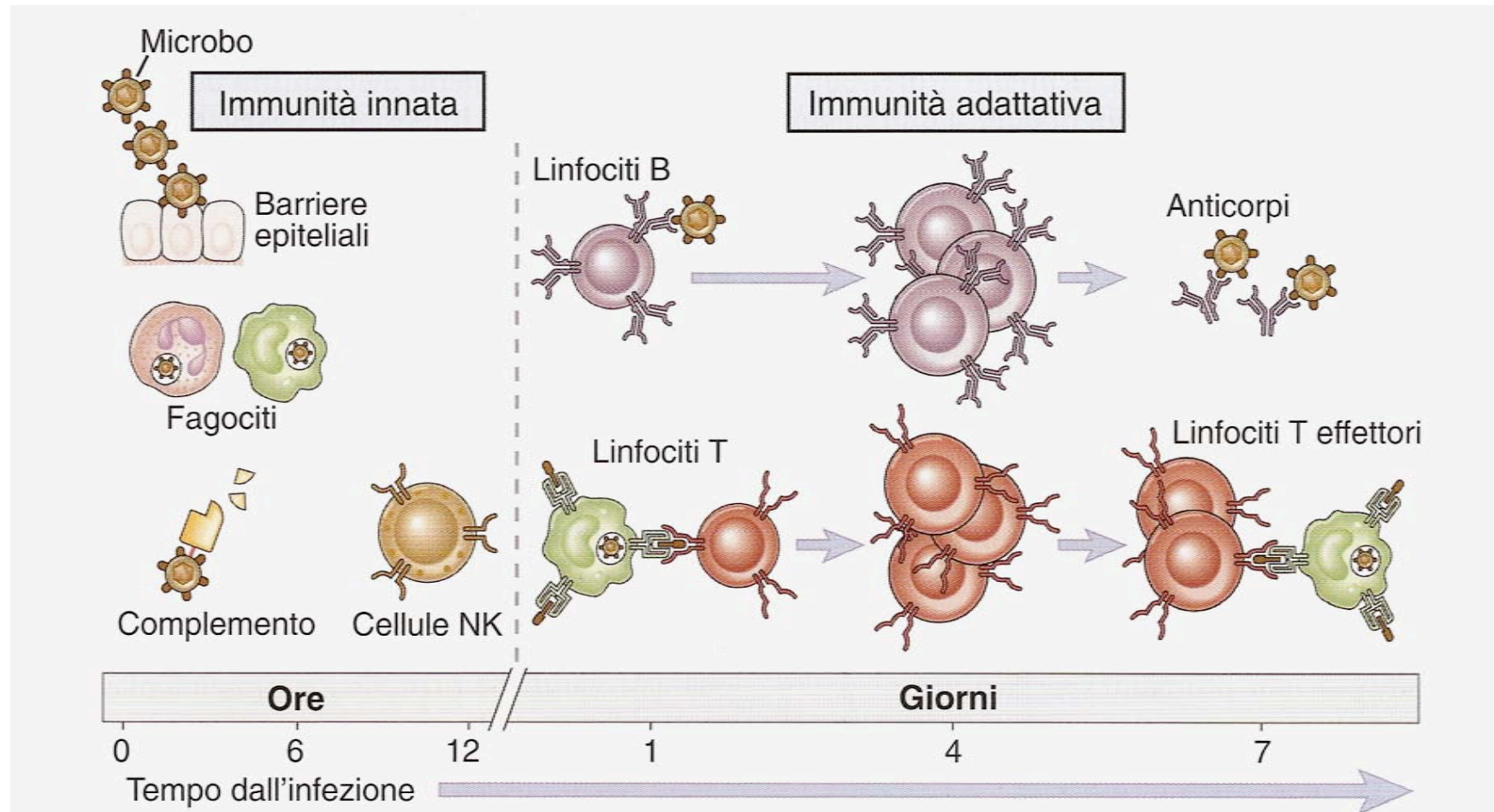
- Ivano Condò
- Florence Malisan
- Sito per il deposito files lezioni:
<http://www.uniroma2.it/didattica/immunotlb>
- Testi consigliati:
J.R. Regueiro Gonzales et al., Immunologia,
4^a edizione, Ed. Piccin.

Programma

1. Lezione introduttiva sistema immunitario – Immunità innata
2. Anticorpi
3. Complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC) - Processing Antigene
4. Sviluppo linfociti B e T
5. Attivazione cellule T/ Immunità cellulo-mediata
6. Immunità umorale
7. Ipersensibilità tipo I, II, III e IV
8. Tecniche immunologiche

Caratteristiche generali del sistema immunitario

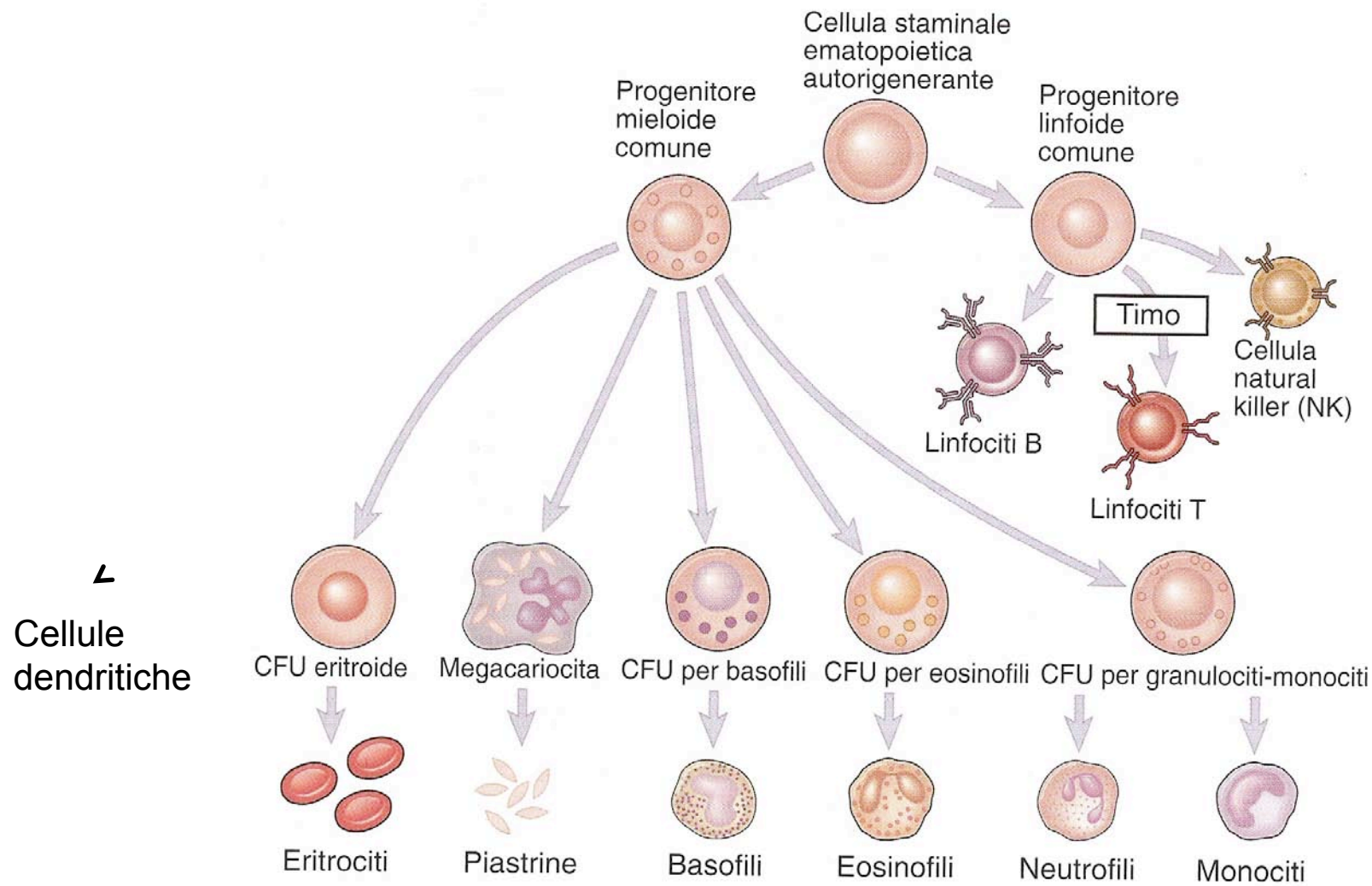
Immunità innata ed acquisita



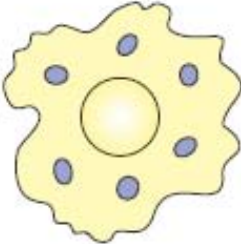
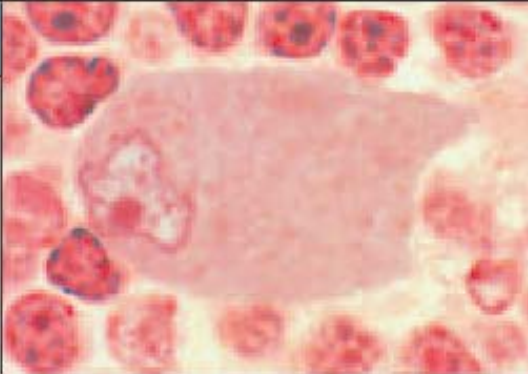
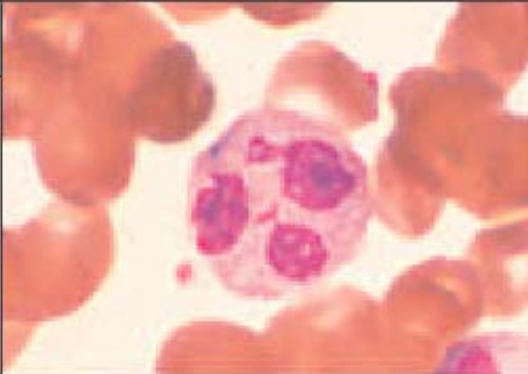
Caratteristiche principali dell'immunità innata ed acquisita

	Innata	Adattativa
Caratteristiche		
Specificità	Per strutture condivise da microbi di uno stesso gruppo	Per antigeni microbici e per antigeni non microbici
Diversificazione	Limitata; codificata nella linea germinativa	Molto ampia; i recettori sono prodotti per ricombinazione somatica di segmenti genici
Memoria	Nessuna	Sì
Non reattività al self	Sì	Sì
Componenti		
Barriere cellulari e chimiche	Cute, epiteli delle mucose; sostanze antimicrobiche	Linfociti intraepiteliali; anticorpi secreti a livello delle superfici epiteliali
Proteine ematiche	Complemento, altre	Anticorpi
Cellule	Fagociti (macrofagi, neutrofili), cellule natural killer	Linfociti

Ematopoiesi

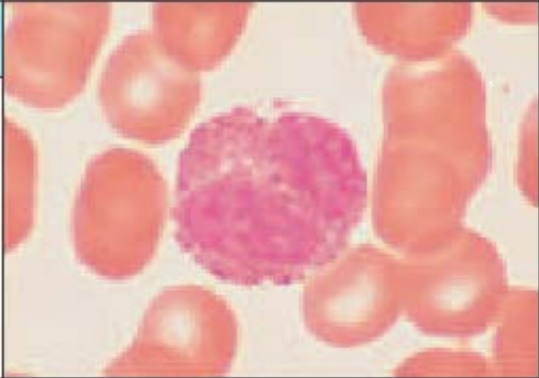
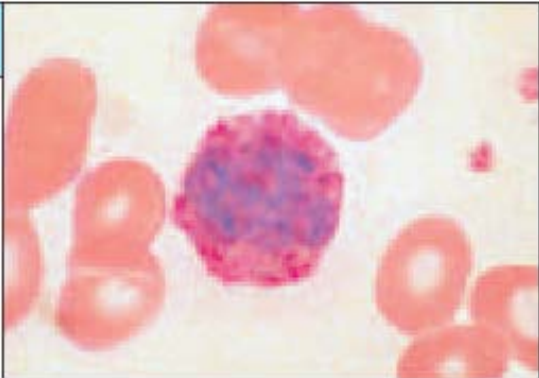
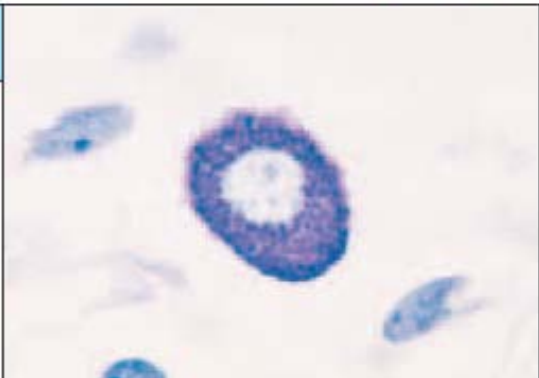


Leucociti (linea mieloide)

Cellule		Funzioni attivate
Macrofagi		 Fagocitosi e attivazione dei meccanismi battericidi Presentazione dell'antigene nei linfonodi
Cellule dendritiche		
Neutrofili		 Fagocitosi e attivazione dei meccanismi battericidi

leucociti
polimorfonucleati,
granulociti

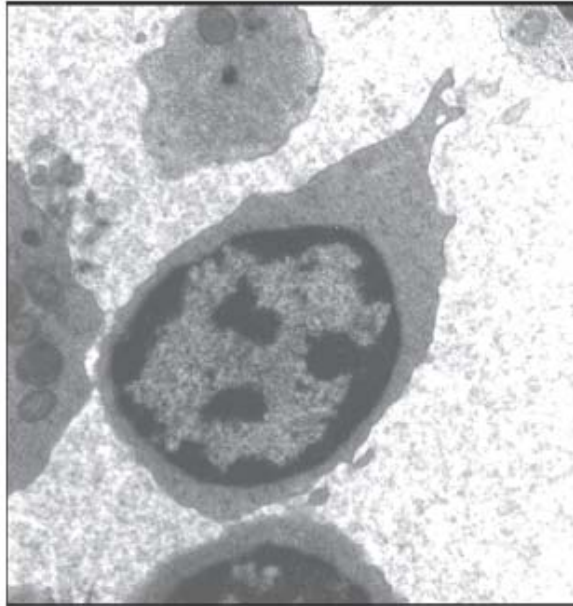
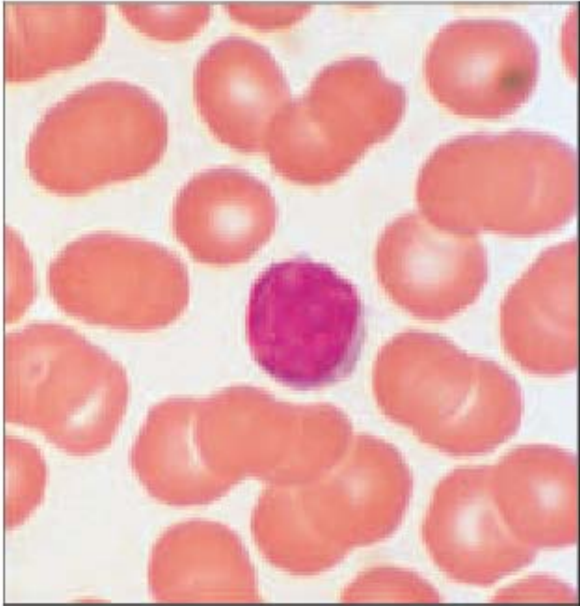
Leucociti (linea mieloide)

Eosinofili		Uccisione dei parassiti ricoperti da anticorpi
Basofili		
Mastociti		Rilascio di granuli contenenti istamina ed altri mediatori attivi

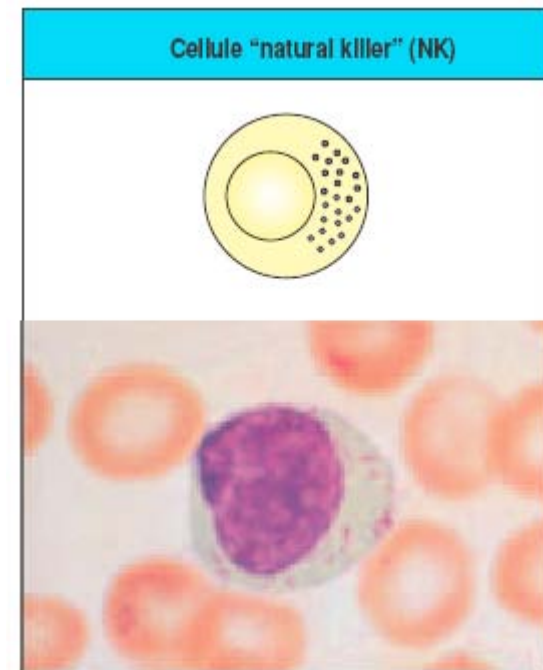
leucociti
polimorfonucleati,
granulociti

leucociti
polimorfonucleati,
granulociti

Leucociti (linea linfoide)



Linfociti



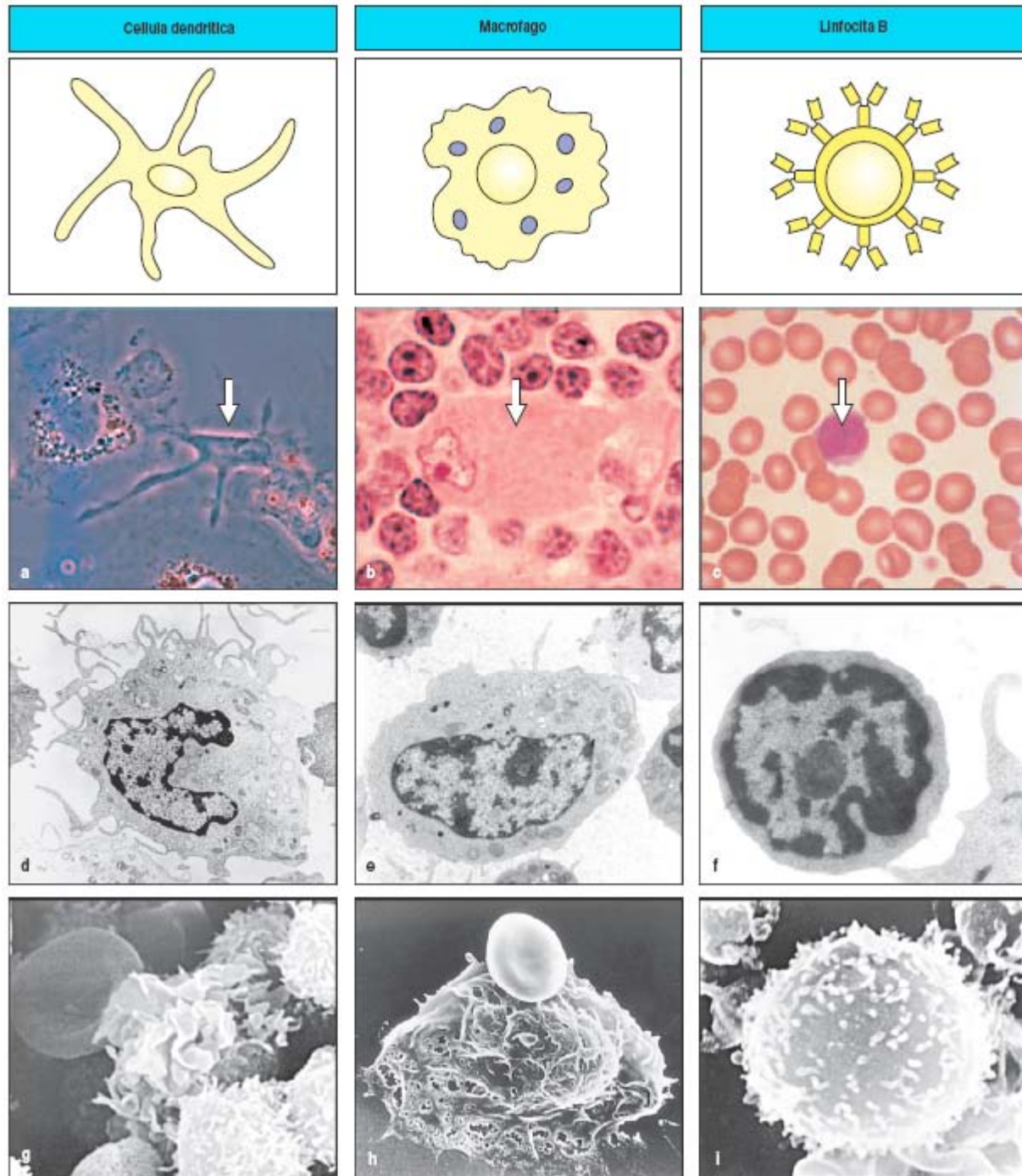
Uccisione delle cellule bersaglio
ricoperte da anticorpi

Fagociti

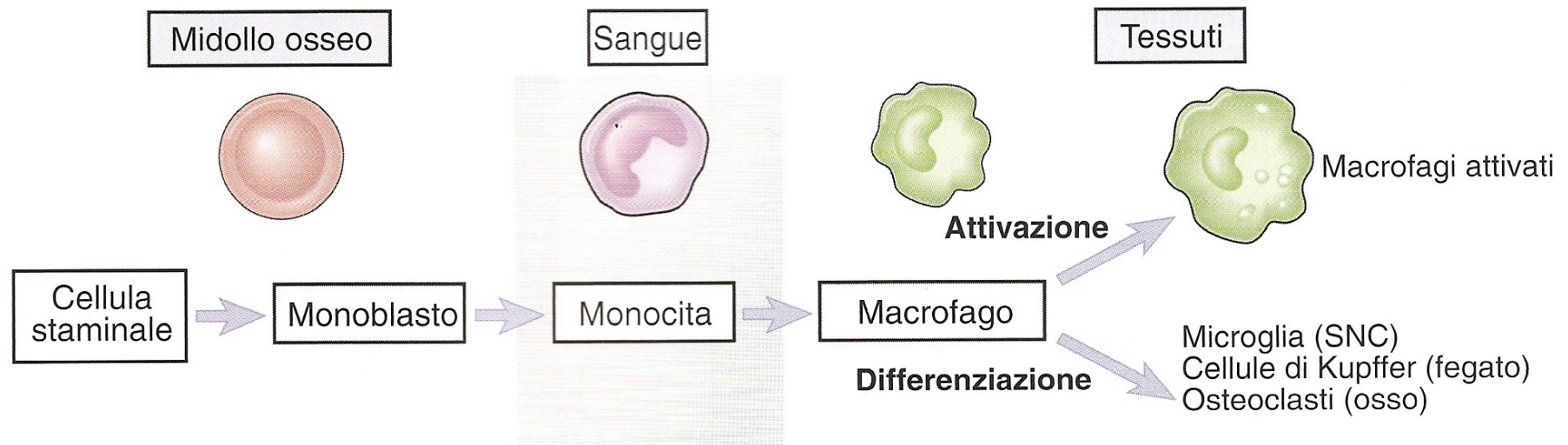
- Fagociti mononucleati (monociti e macrofagi)
- Granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili)
- Cellule dendritiche

APC: Cellule Presentanti l'Antigene

- Cellule dendritiche
- Fagociti mononucleati (monociti e macrofagi)
- Linfociti B



Maturazione dei fagociti mononucleati



Valori normali delle cellule ematiche

Microlitro = μl = millilitro cubo = mm^3

	Numero medio per microlitro	Intervallo normale	Formula leucocitaria (%)
Globuli bianchi (leucociti)	7400	4500-11.000	
Neutrofili	4400	1800-7700	40-70
Eosinofili	200	0-450	1-5
Basofili	40	0-200	0-1
Linfociti	2500	1000-4800	20-45
Monociti	300	0-800	0-8

Organi linfoidi centrali o primari :

- midollo osseo
- timo

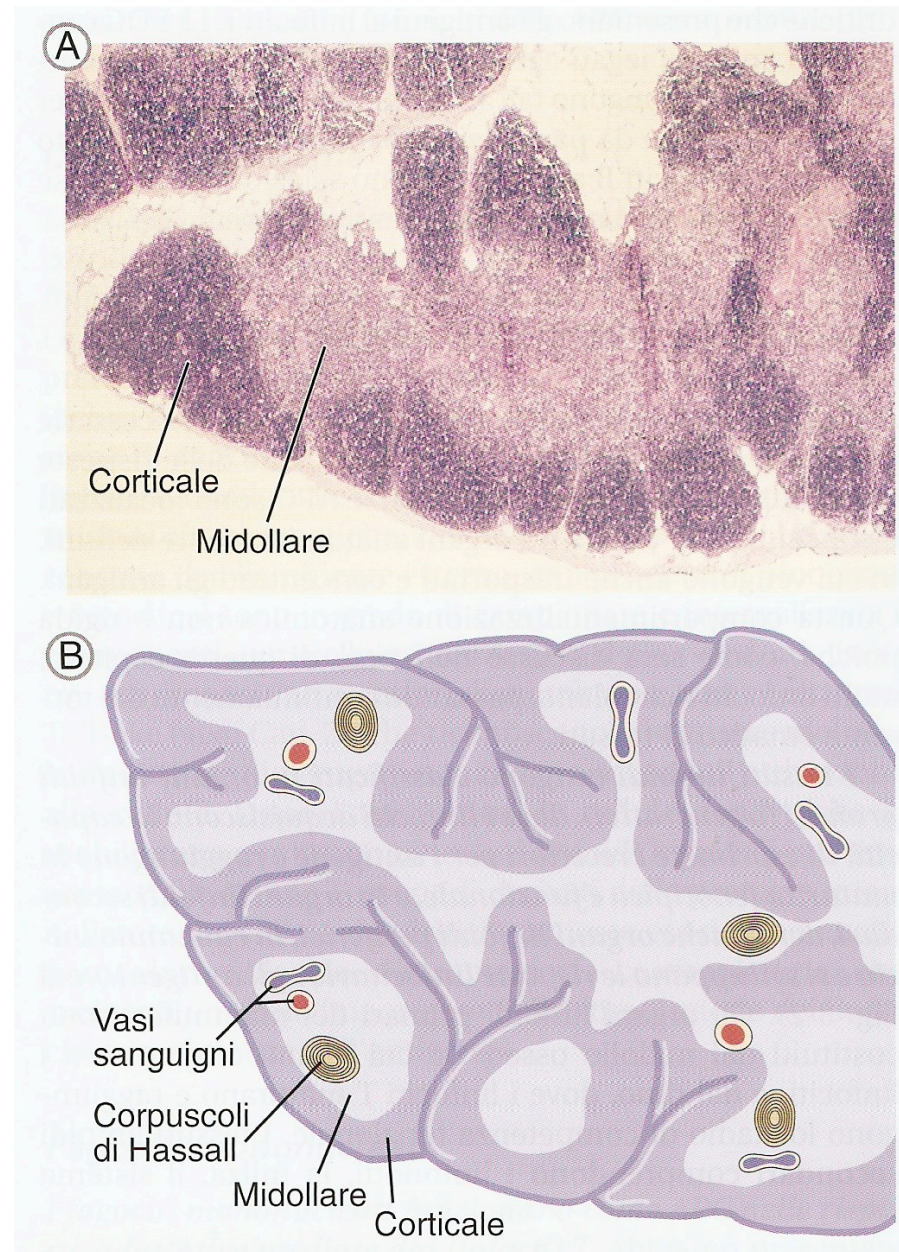
Organi linfoidi periferici o secondari :

- linfonodi
- milza
- sistema immunitario associato alle mucose
(MALT= Mucosal-Associated Lymphoid Tissue)
- sistema immunitario cutaneo
(SALT = Skin-Associated Lymphoid Tissue)

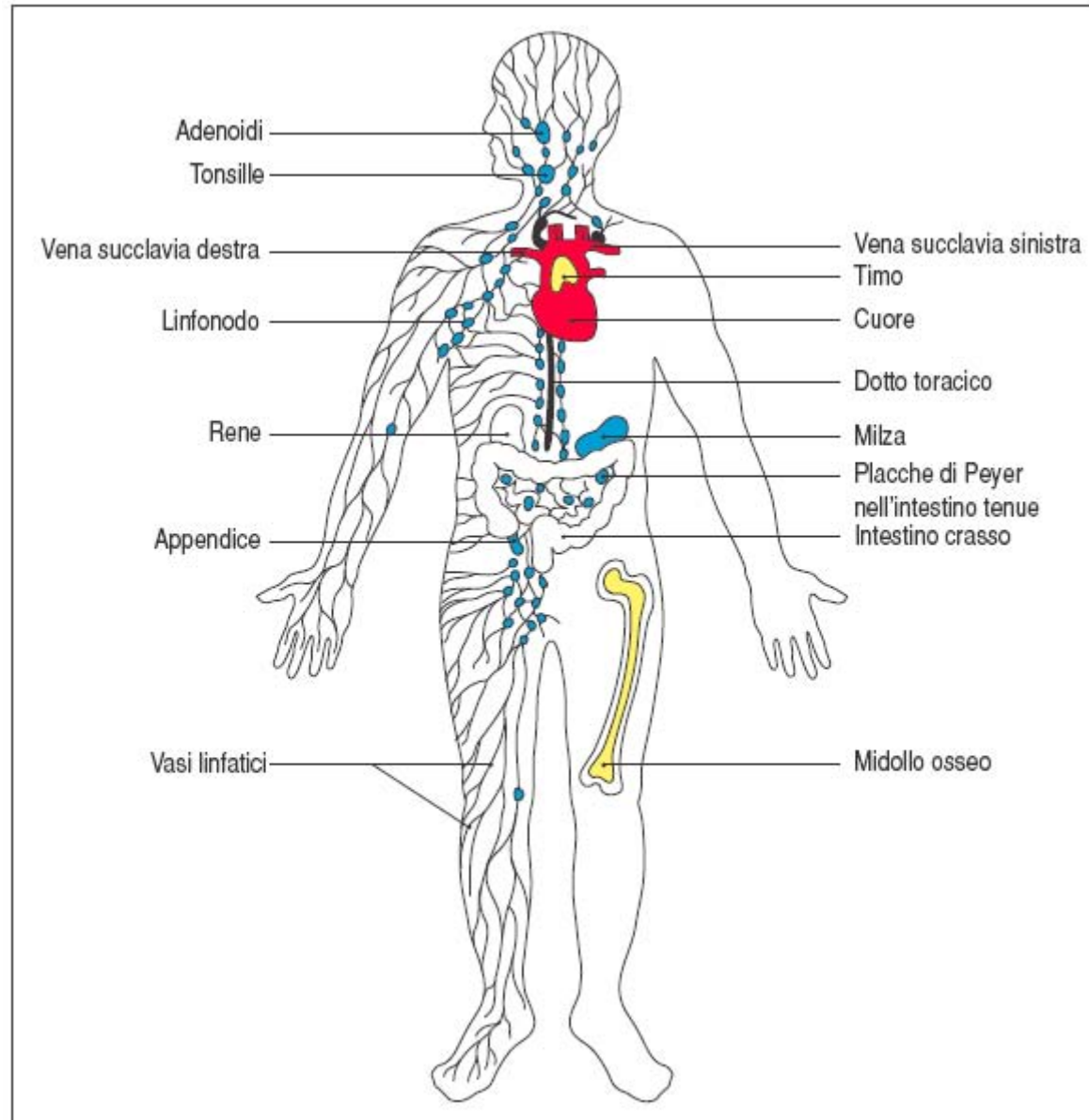
Il timo

(mediastino anteriore)

Organo bilobato
suddiviso in
molteplici lobuli
da setti fibrosi



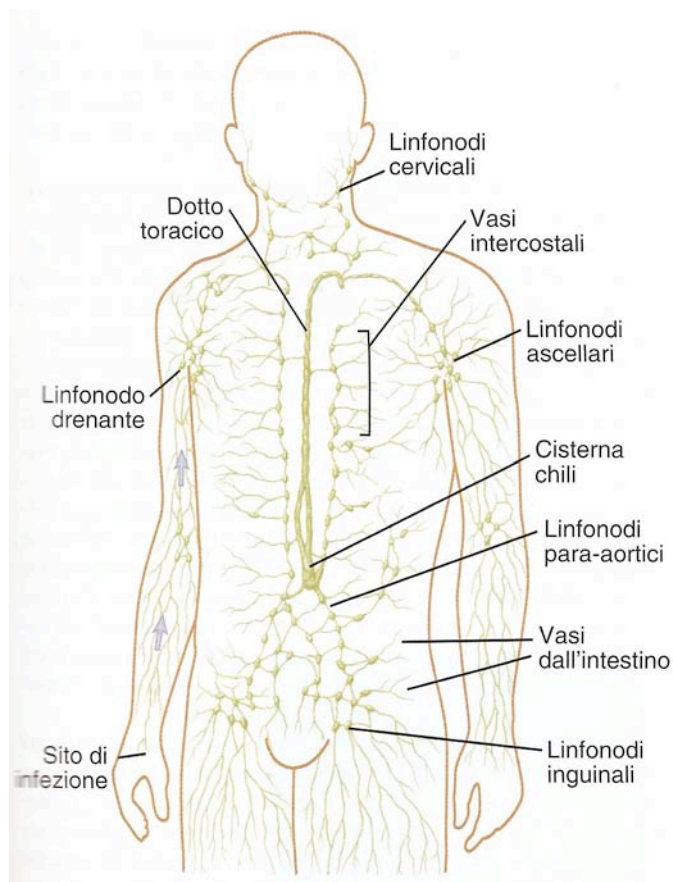
Tessuti linfoidei



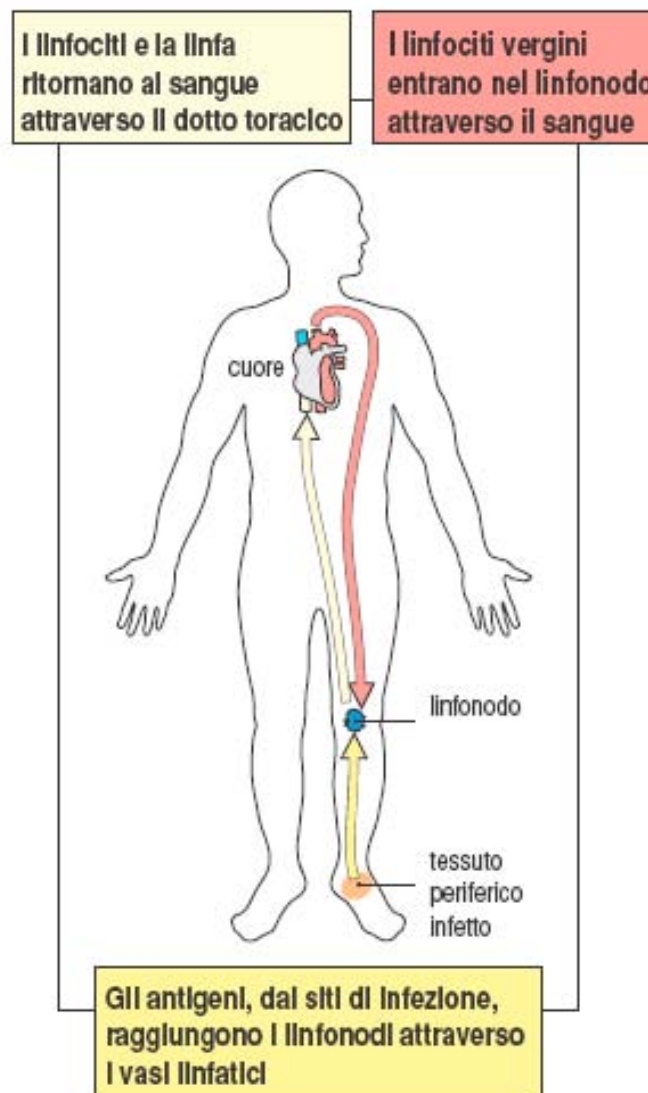
MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (BALT for Bronchus-, NALT for Nose-, GALT for Gut-: comprendono le tonsille, le adenoidi, l'appendice e le placche di Peyer).

Il sistema linfatico

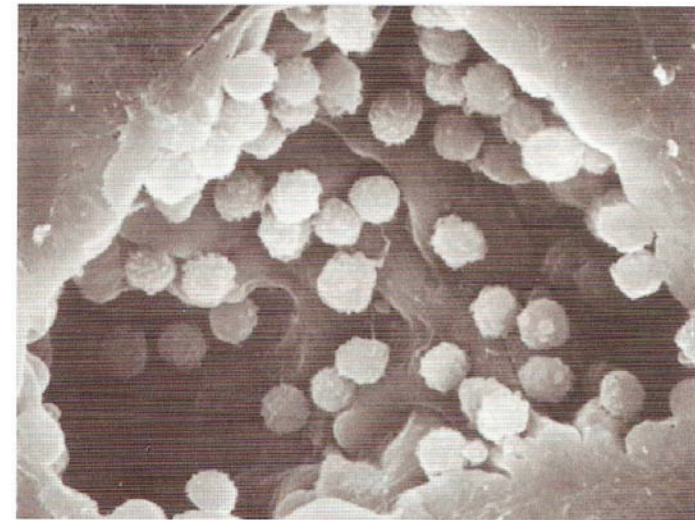
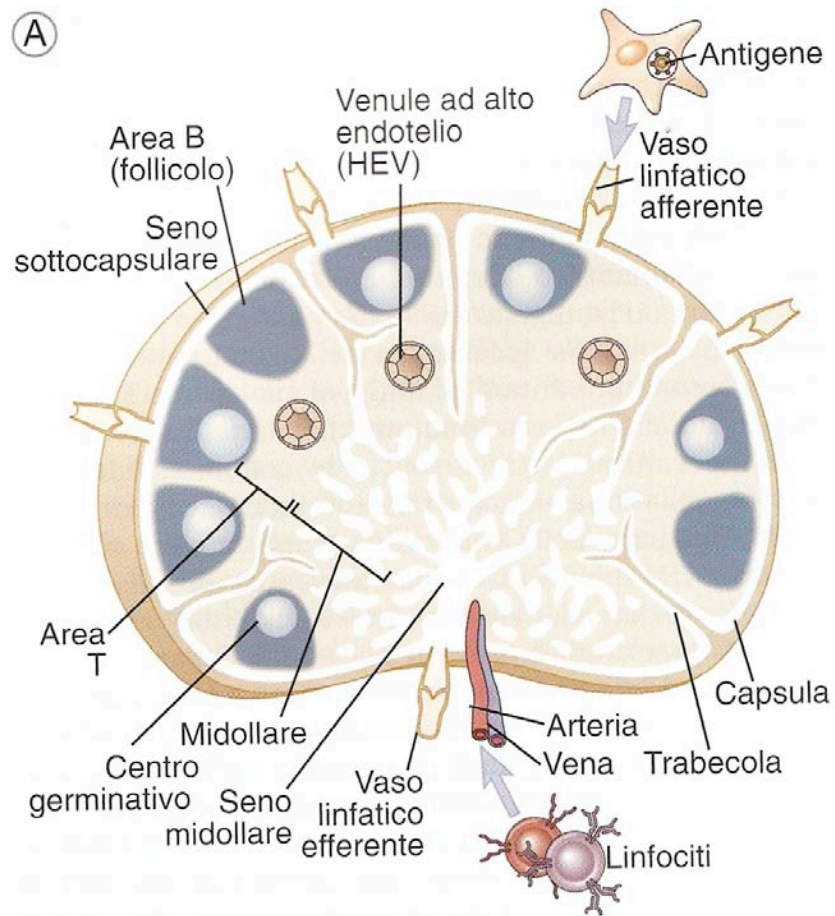
2 litri di linfa /giorno dal dotto toracico alla vena cava superiore



capillari linfatici drenano i fluidi dagli spazi interstiziali



Il linfonodo

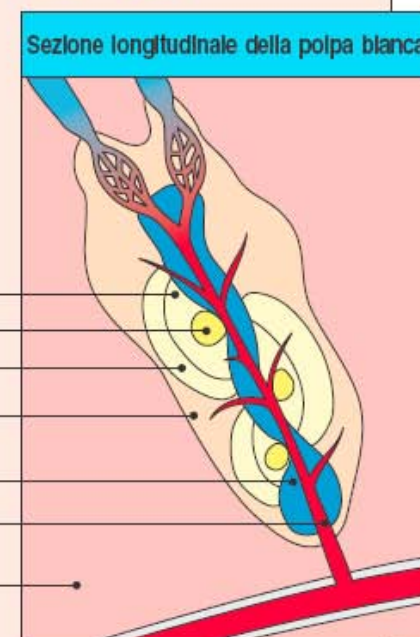
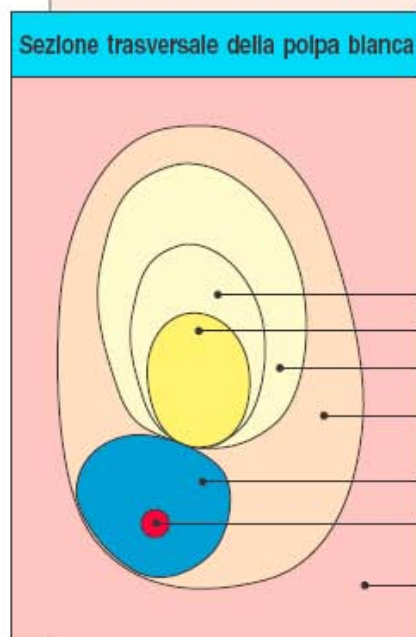
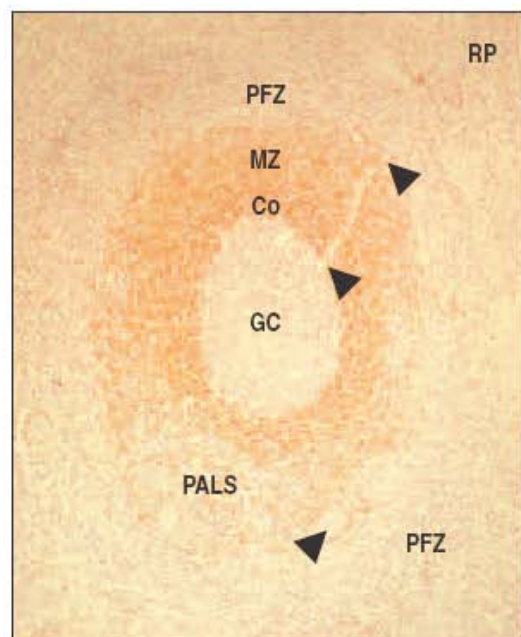
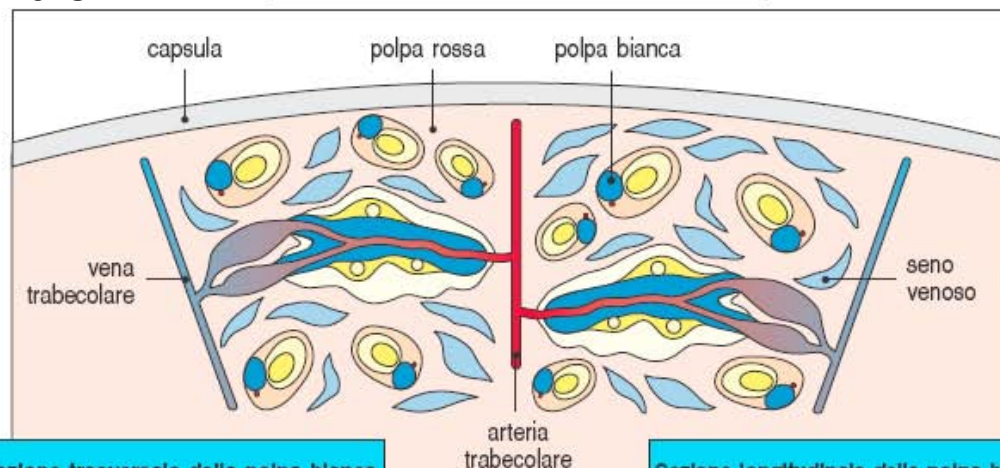
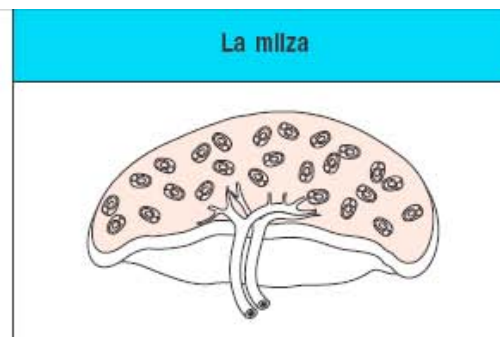


HEV: linfociti adesi alla superficie luminale delle cellule endoteliali

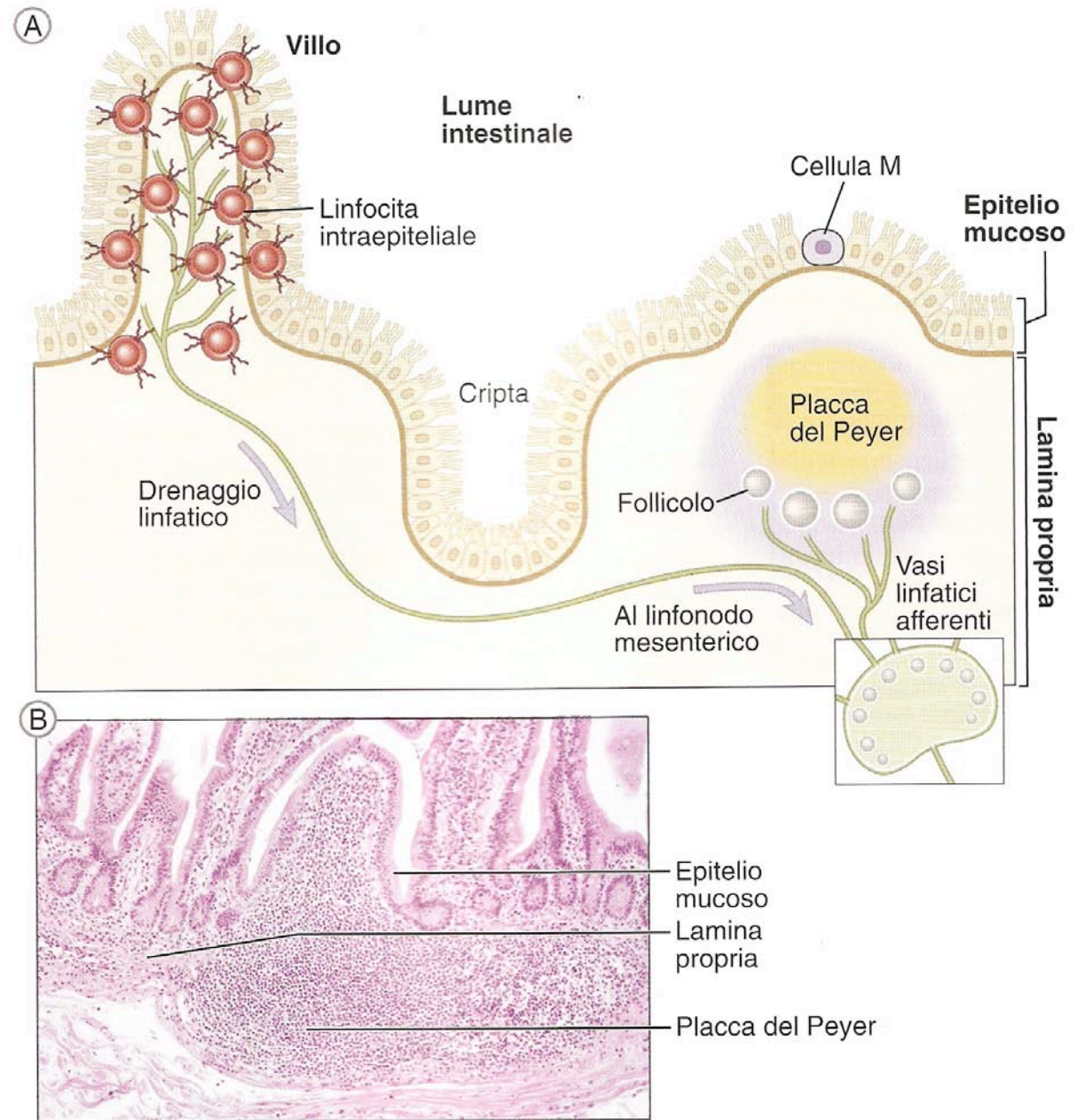
La Milza

Polpa bianca = regione ricca in linfociti

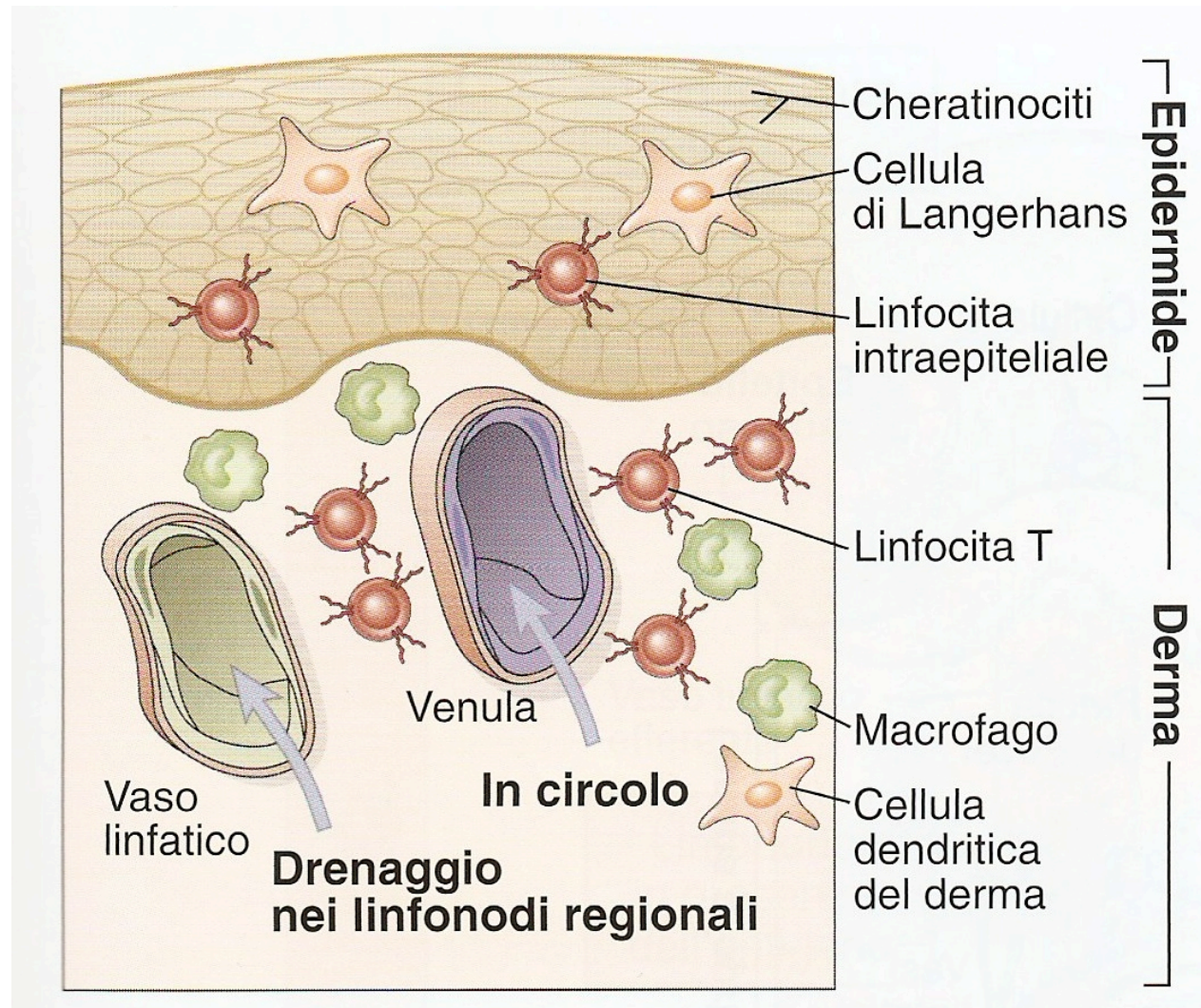
Polpa rossa = eritrociti, macrofagi, cellule dendritiche, plasma cellule



Il sistema immunitario associato alle mucose (MALT)

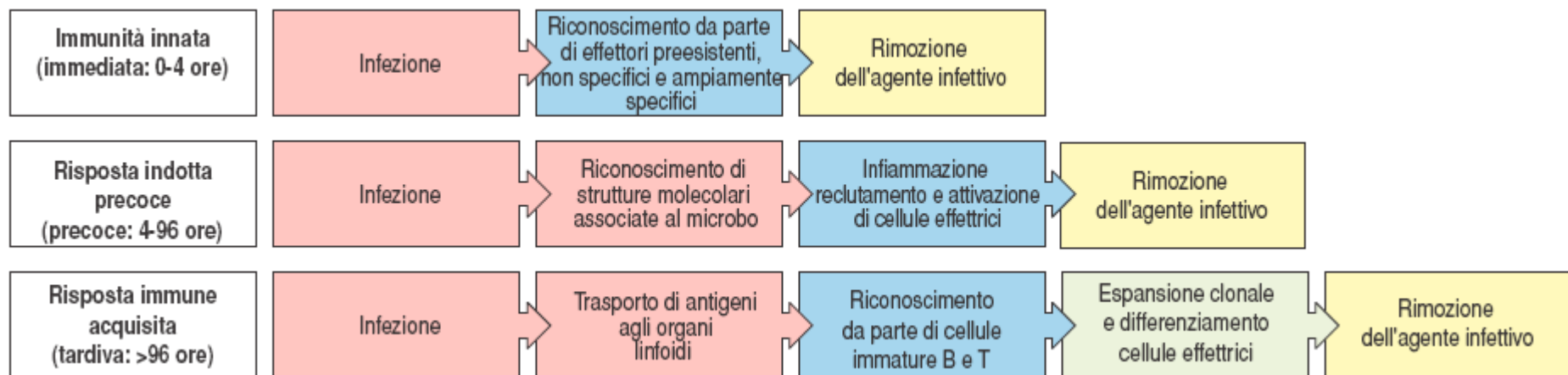


Il sistema immunitario cutaneo (SALT)



Immunità innata

Immunità innata: la prima linea di difesa



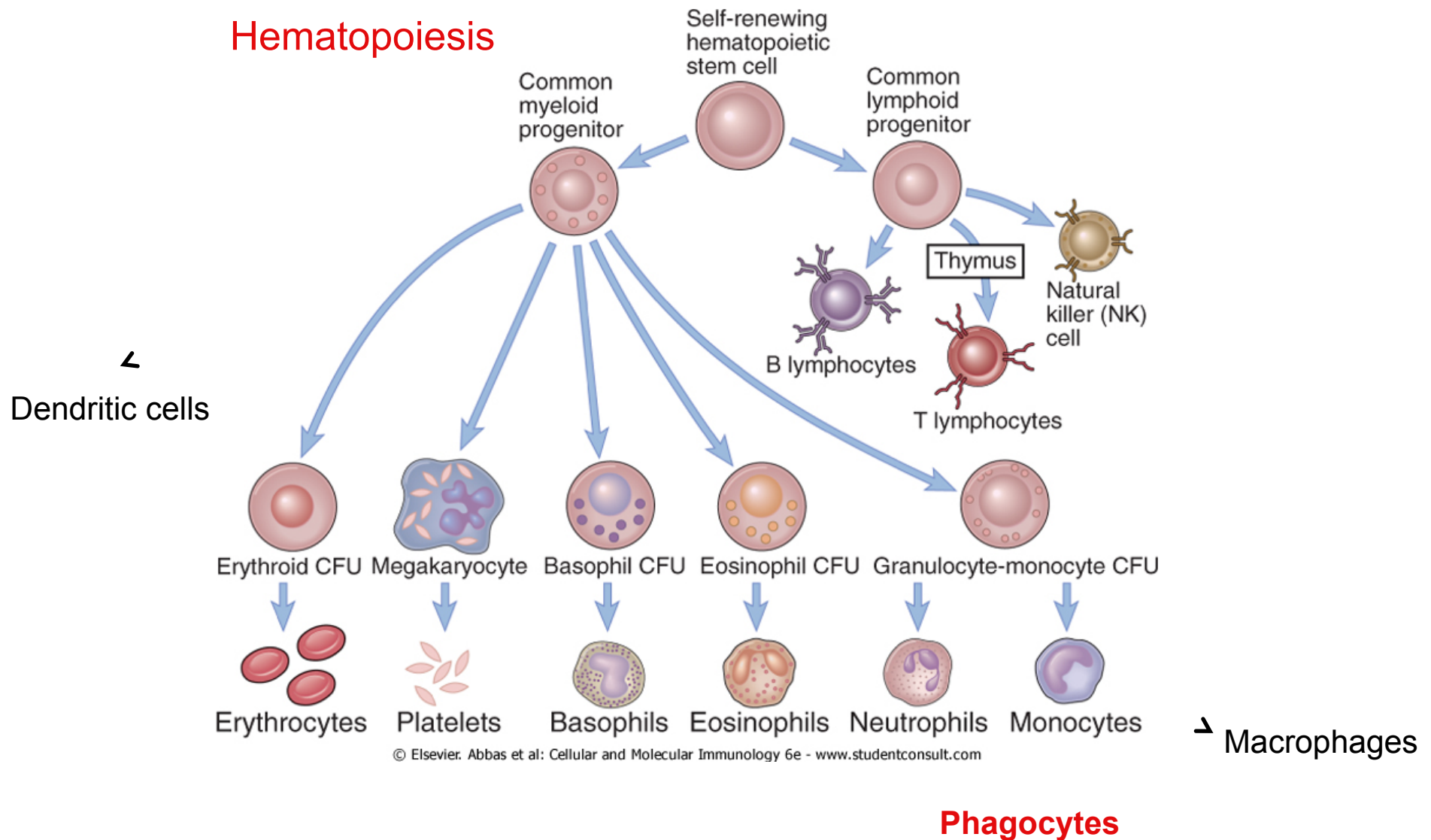
Barriere del sistema immunitario

	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			Defensine Catelicidine
Microbiologica	Flora normale			

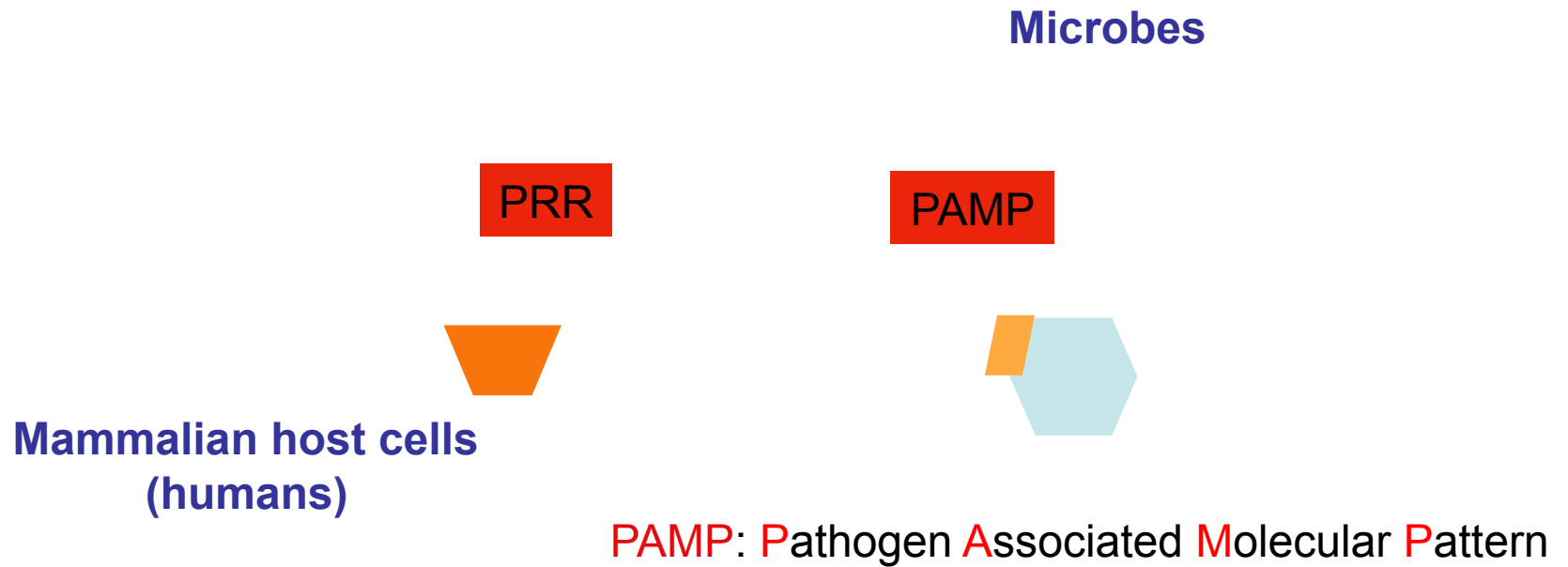
Batteri commensali

Innate immunity effector cells

Hematopoiesis



PRR-PAMP interaction



PRR: Pattern Recognition Receptors

Specificità del riconoscimento

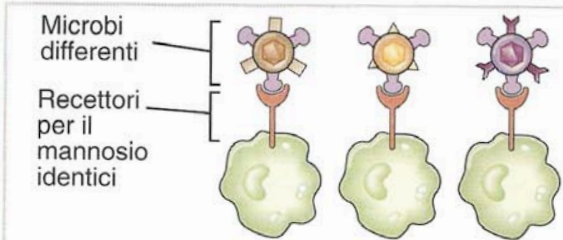
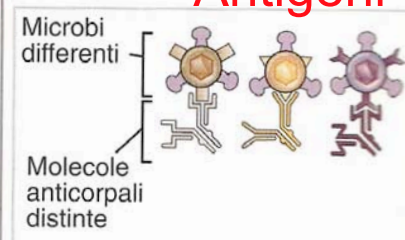
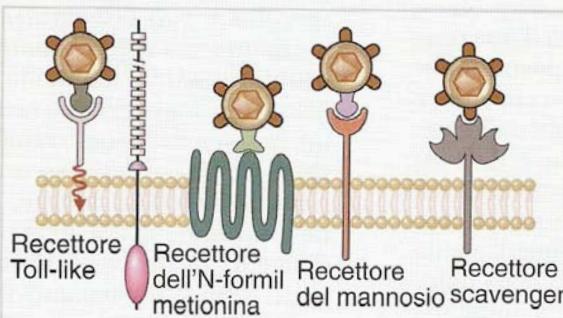
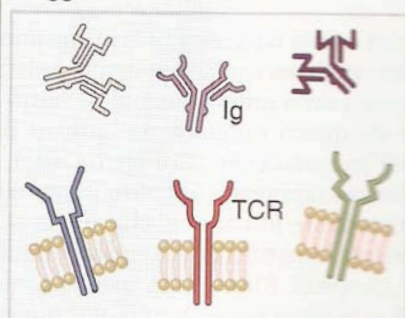
PAMP =

Pathogen-
Associated
Molecular
Pattern

PRR =

Pattern
Recognition
Receptors

Repertorio
(insieme dei recettori)

	Immunità innata	Immunità specifica
Specificità	Per strutture condivise da microbi differenti ("profili molecolari associati a patogeni") PAMP  Microbi differenti Recettori per il mannosio identici	Per elementi strutturali di molecole microbiche (antigeni); può riconoscere antigeni non microbici Antigeni (Ag)  Microbi differenti Molecole anticorpali distinte
Recettori	Codificati nella linea germinativa; diversità limitata ("recettori per il riconoscimento di profili") PRR  Recettore Toll-like Recettore dell'N-formil metionina Recettore del mannosio scavenger	Codificati da geni prodotti per ricombinazione somatica; maggiore diversificazione  Ig TCR
Distribuzione dei recettori	Non clonale: recettori identici su tutte le cellule della stessa linea	Clonale: cloni di linfociti con specificità distinte esprimono recettori differenti
Discriminazione tra il self e il non self	Sì; le cellule dell'ospite non sono riconosciute o possono esprimere molecole che prevengono le reazioni dell'immunità innata	Sì; basata sulla selezione verso i linfociti self; può essere imperfetta (dando origine ad autoimmunità)

10^3 PAMP

10^7 Ag

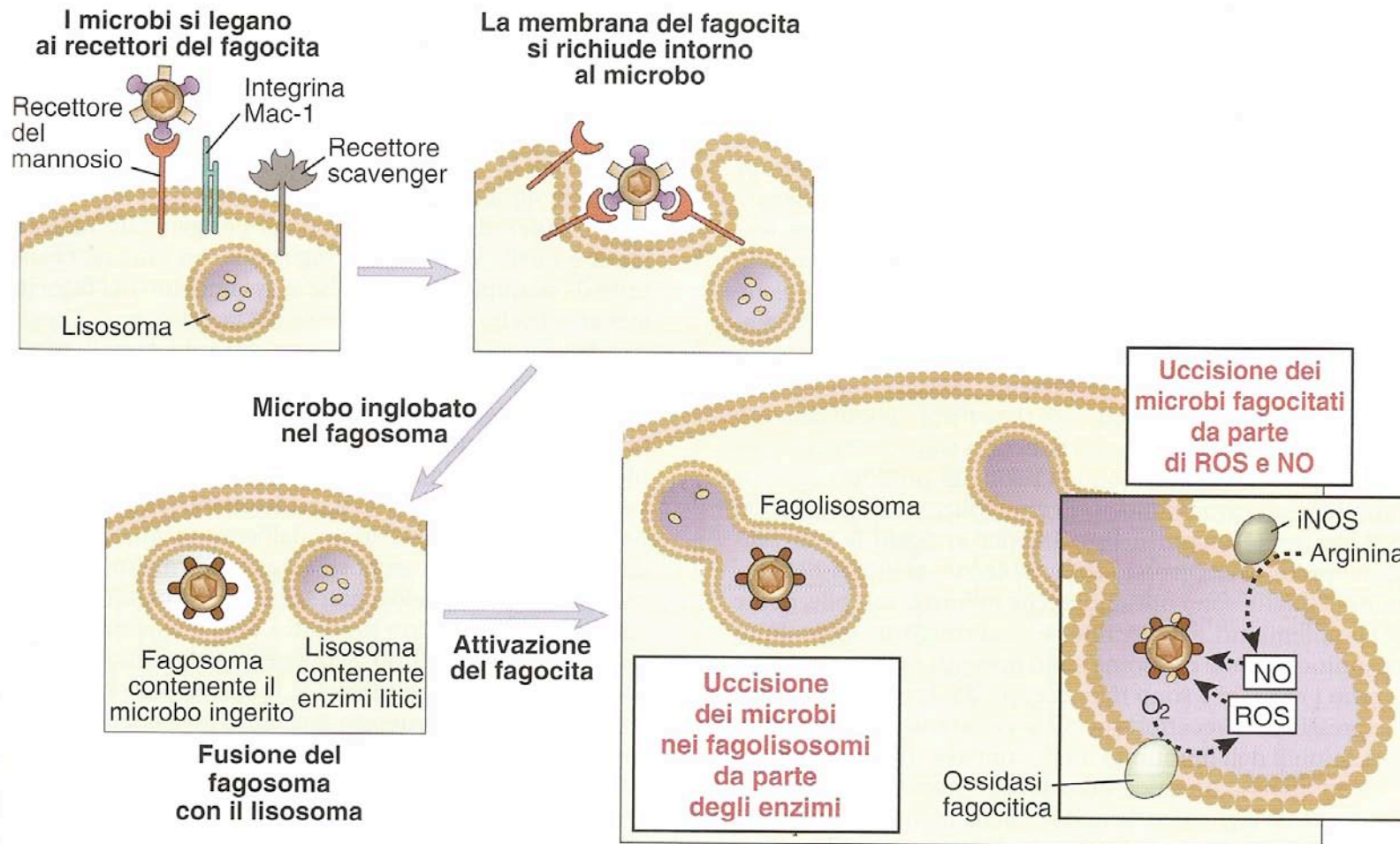
Funzioni dei PRR

2 funzioni principali:

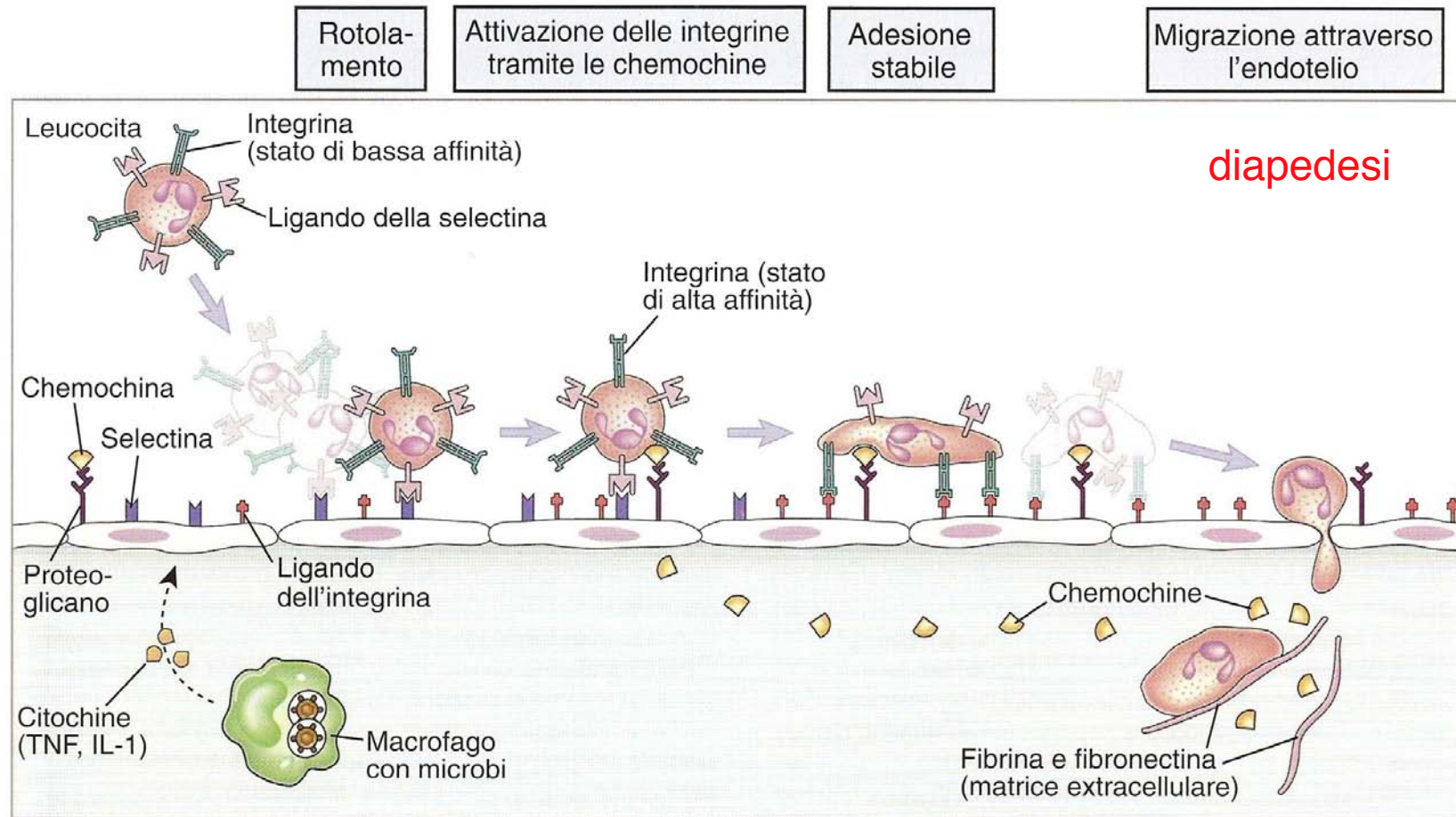
- facilitare la rimozione dei microrganismi
 - trasmettere segnali che attivano l'infiammazione
-
- PRR associati alla cellula: recettori Toll-like (TLR)
 - PRR solubili:
 - Pentrassine (Proteina C Reattiva)
 - Collettine (lectina che lega il mannosio: MBL)
 - Ficoline

Fagocitosi

Fagocitosi ed uccisione microrganismi

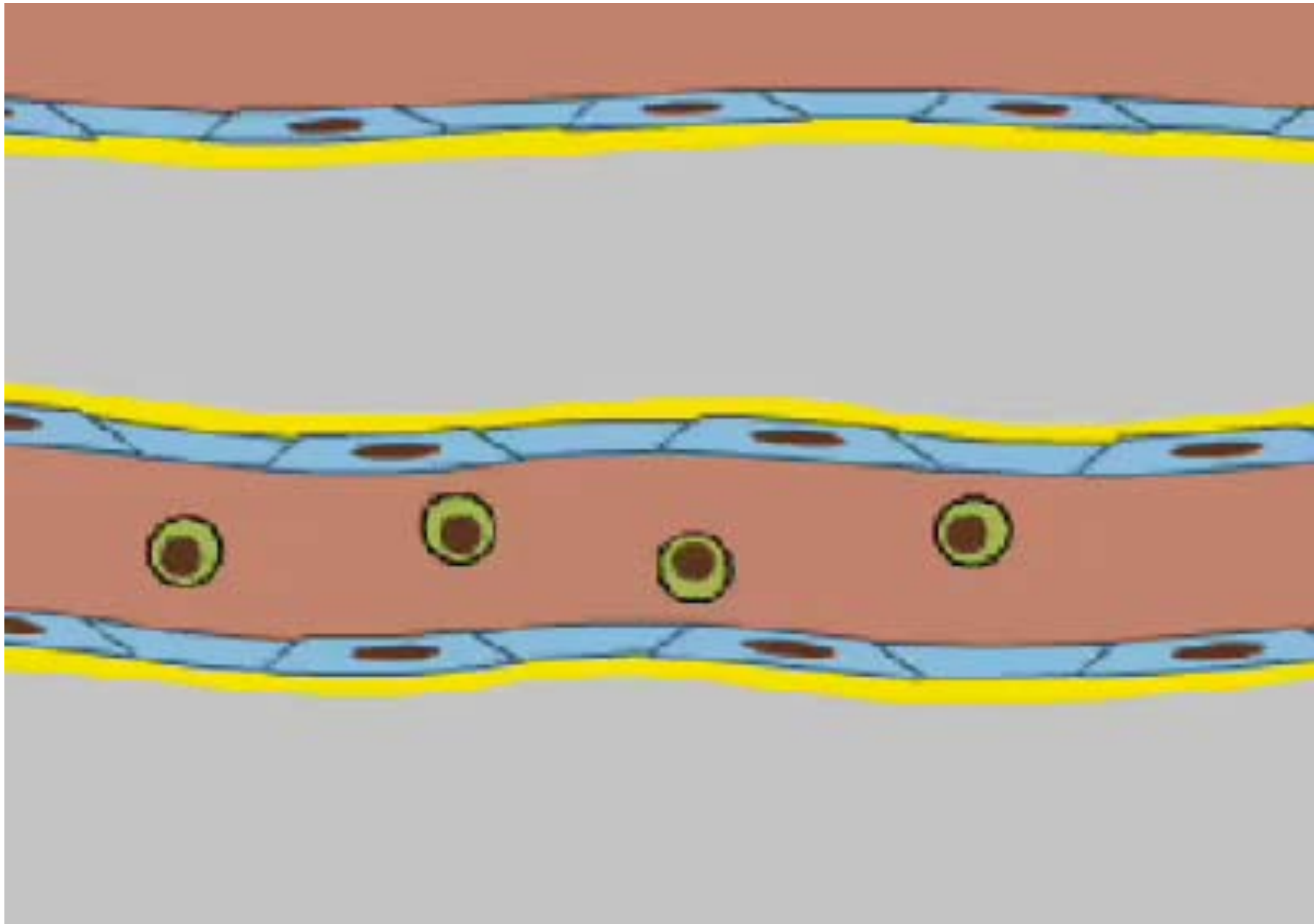


Reclutamento dei leucociti

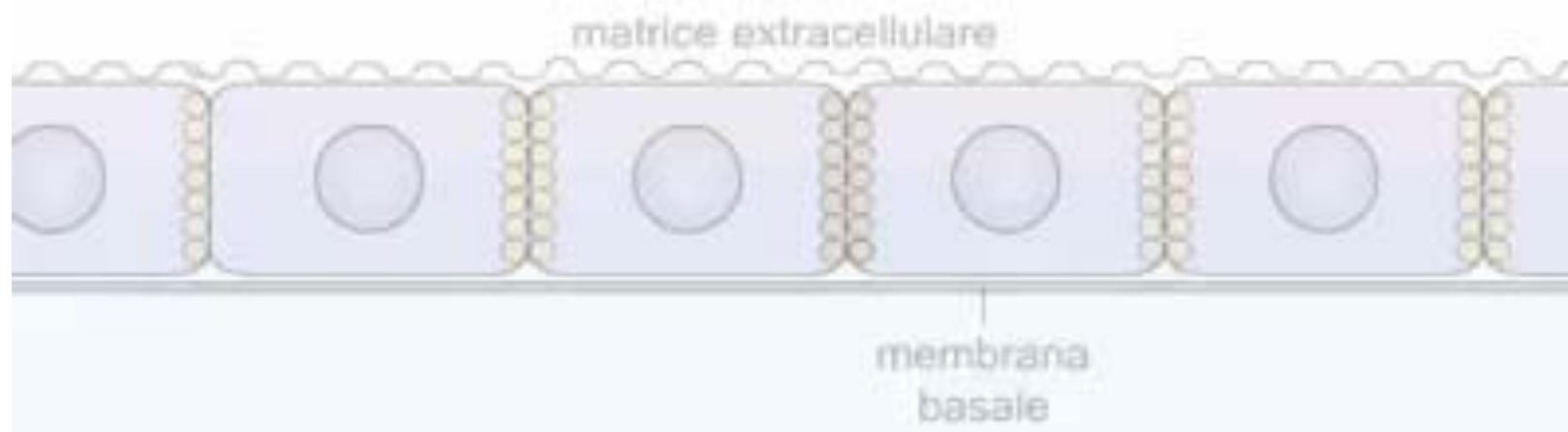


Prima reclutamento neutrofili (ore-giorni) seguito da monociti (giorni-settimane)

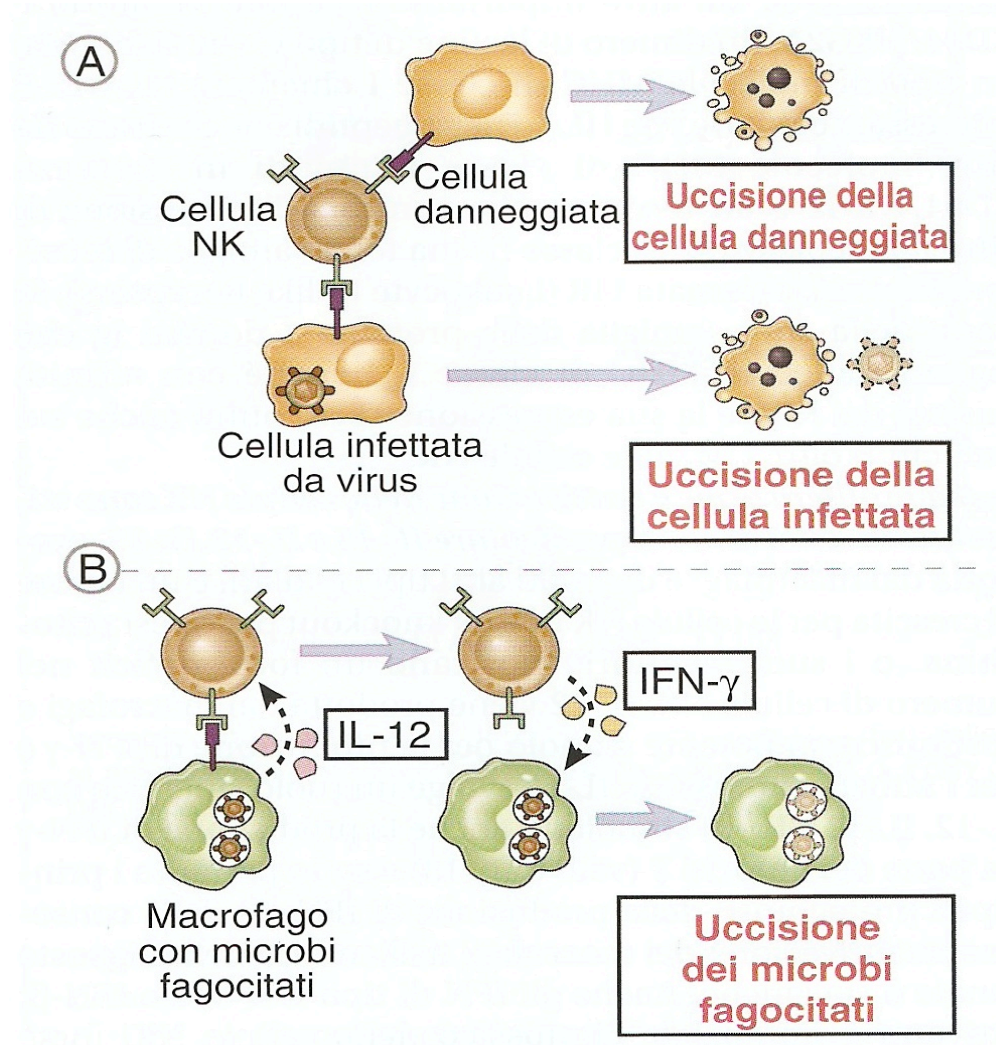
Rotolamento - Reclutamento leucociti



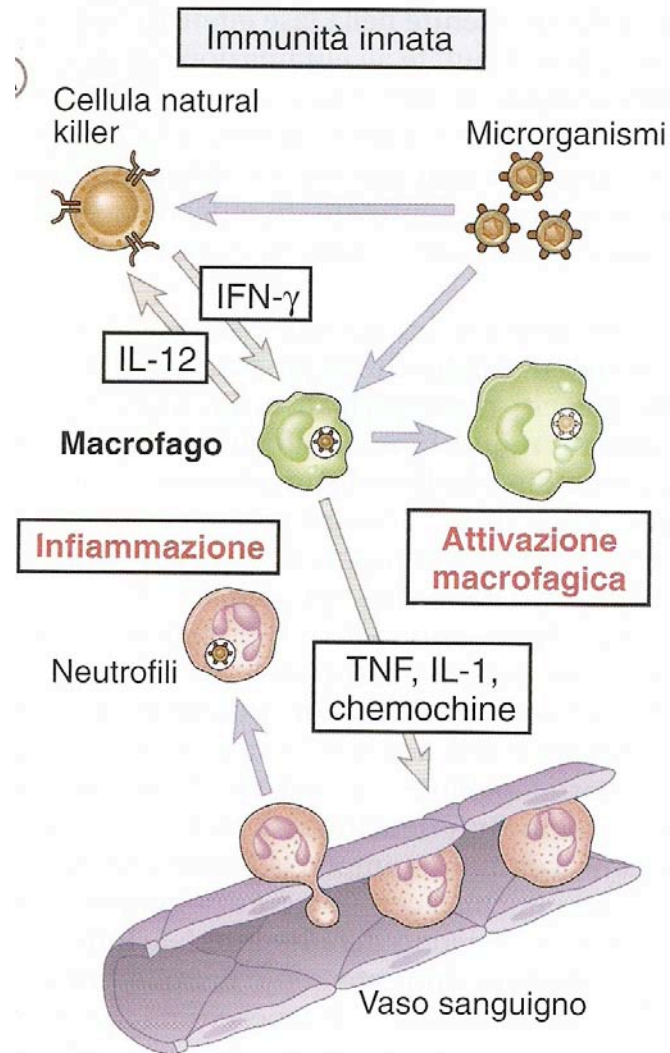
Diapedesi



Funzioni delle cellule NK



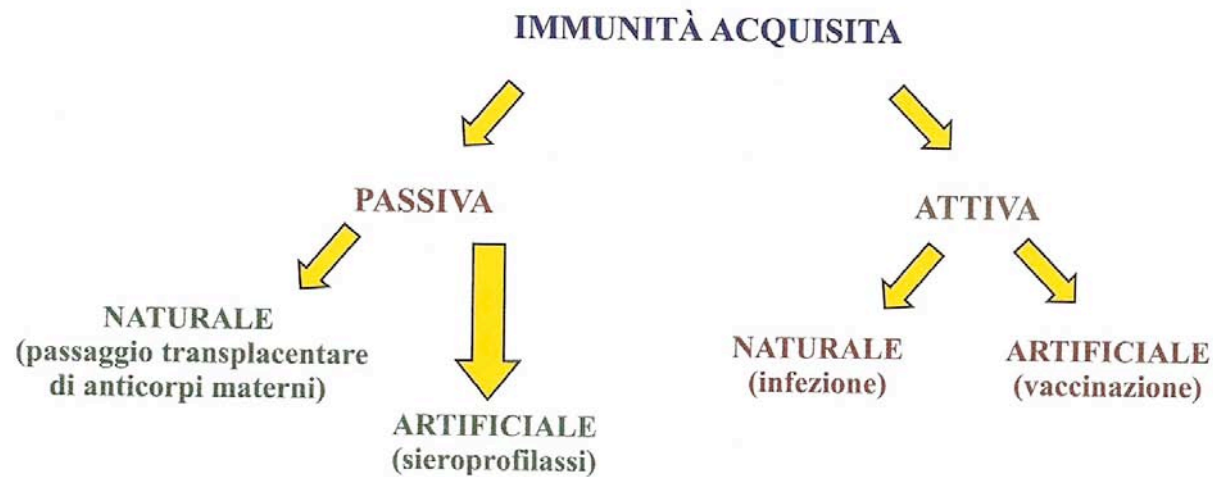
Funzioni di alcune citochine dell' immunità innata



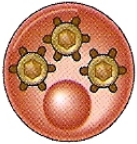
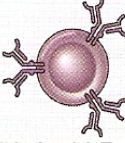
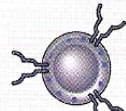
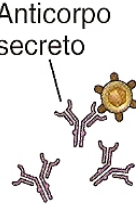
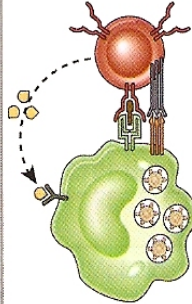
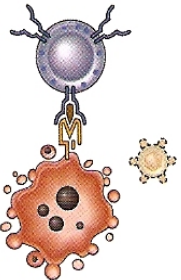
**Immunità innata:
prima linea di
difesa ed inizio
attivazione
immunità acquisita**

Componenti	Funzioni principali
Barriere	
Strati epiteliali	Prevenzione dell'ingresso dei microbi
Defensine/catelicidina	Uccisione dei microbi
Linfociti intraepiteliali	Uccisione dei microbi
Cellule effettrici circolanti	
Neutrofili	Risposta precoce con fagocitosi e uccisione dei microbi
Macrofagi	Fagocitosi e uccisione dei microbi, secrezione delle citochine pro-infiammatorie
Cellule NK	Lisi delle cellule infettate, attivazione dei macrofagi
Proteine effettrici circolanti	
Complemento	Opsonizzazione e uccisione dei microbi, attivazione leucocitaria
Lectina legante il mannosio (collettina)	Opsonizzazione dei microbi, attivazione del complemento (via della lectina)
Proteina C reattiva (pentrassina)	Opsonizzazione dei microbi, attivazione del complemento
Citochine	
TNF, IL-1, chemochine	Infiammazione
IFN- α , - β	Resistenza alle infezioni virali
IFN- γ	Attivazione dei macrofagi
IL-12	Produzione di IFN- γ da parte delle cellule NK e dei linfociti T
IL-15	Proliferazione delle cellule NK
IL-10, TGF- β	Controllo dell'infiammazione
IFN, interferone; IL, interleuchina; NK, natural killer; TGF- β , transforming growth factor- β ; TNF, tumor necrosis factor.	

Immunità acquisita



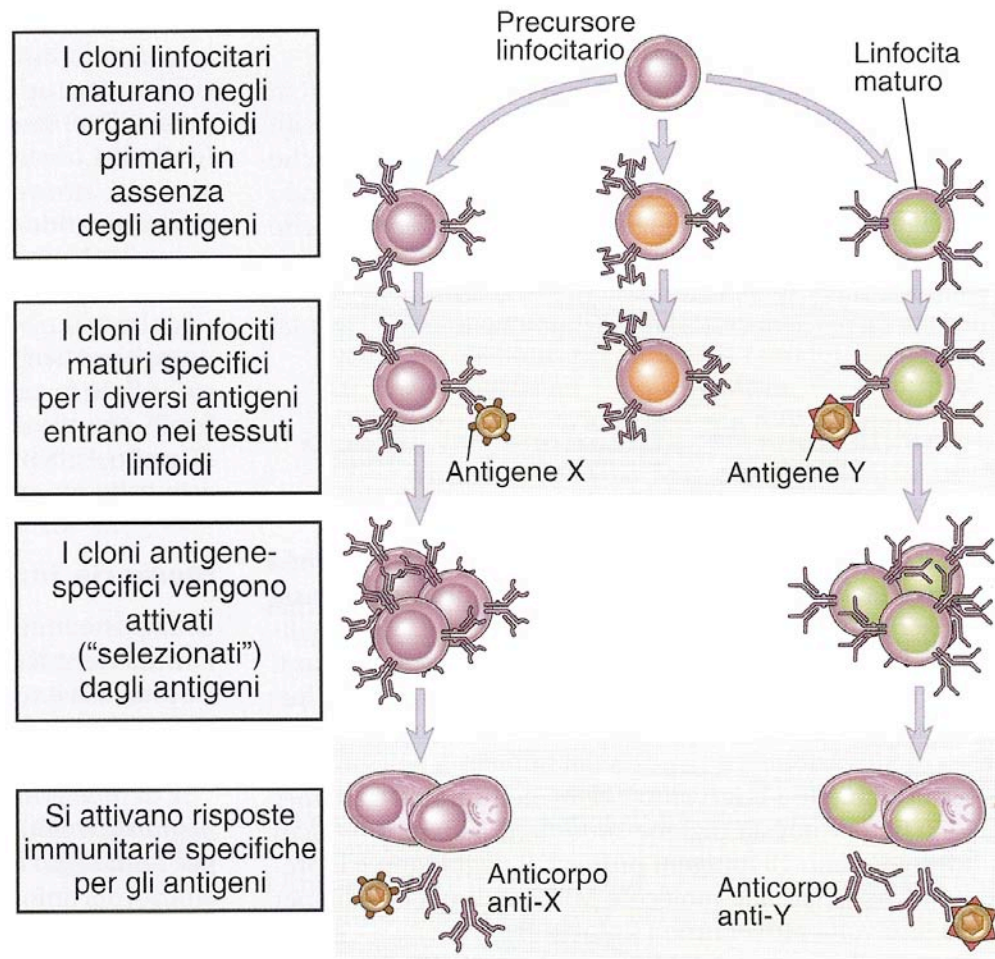
Tipi di immunità acquisita

	Immunità umorale	Immunità cellulare	
Microbo	 Microbi extracellulari	 Microbi fagocitati all'interno del macrofago	 Microbi intracellulari (ad es., virus) che si replicano all'interno della cellula
Linfociti responsivi	 Linfociti B	 Linfociti T helper	 Linfociti T citotossici
Meccanismo effettore	 Anticorpo secreto		
Trasferito mediante	Siero (anticorpi)	Cellule (linfociti T)	Cellule (linfociti T)
Funzioni	Blocca le infezioni ed elimina i microbi extracellulari	Attiva i macrofagi a uccidere i microbi fagocitati	Uccide le cellule infettate ed elimina i serbatoi dell'infezione

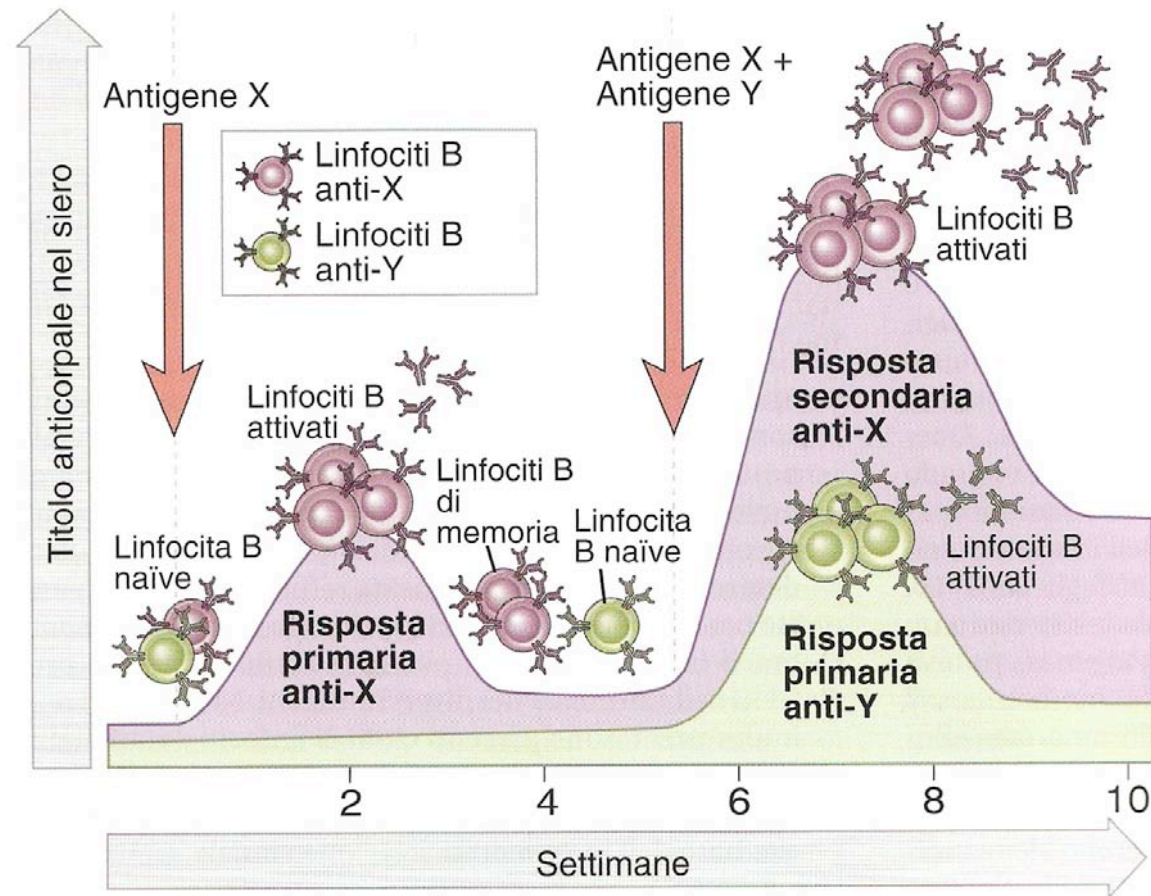
Caratteristiche dell'immunità acquisita

Caratteristica	Significato funzionale
Specificità	Assicura che antigeni diversi suscitino risposte specifiche
Diversificazione	Rende il sistema immunitario in grado di rispondere a una grande varietà di antigeni
Memoria	Porta a un potenziamento delle risposte in caso di esposizioni ripetute allo stesso antigene
Espansione clonale	Aumenta il numero di linfociti specifici per l'antigene
Specializzazione	Genera risposte ottimali per la difesa contro distinti tipi di microbi
Risoluzione e omeostasi	Consente al sistema immunitario di rispondere ai nuovi antigeni incontrati
Non reattività verso il self	Previene danni all'ospite durante le risposte agli antigeni estranei

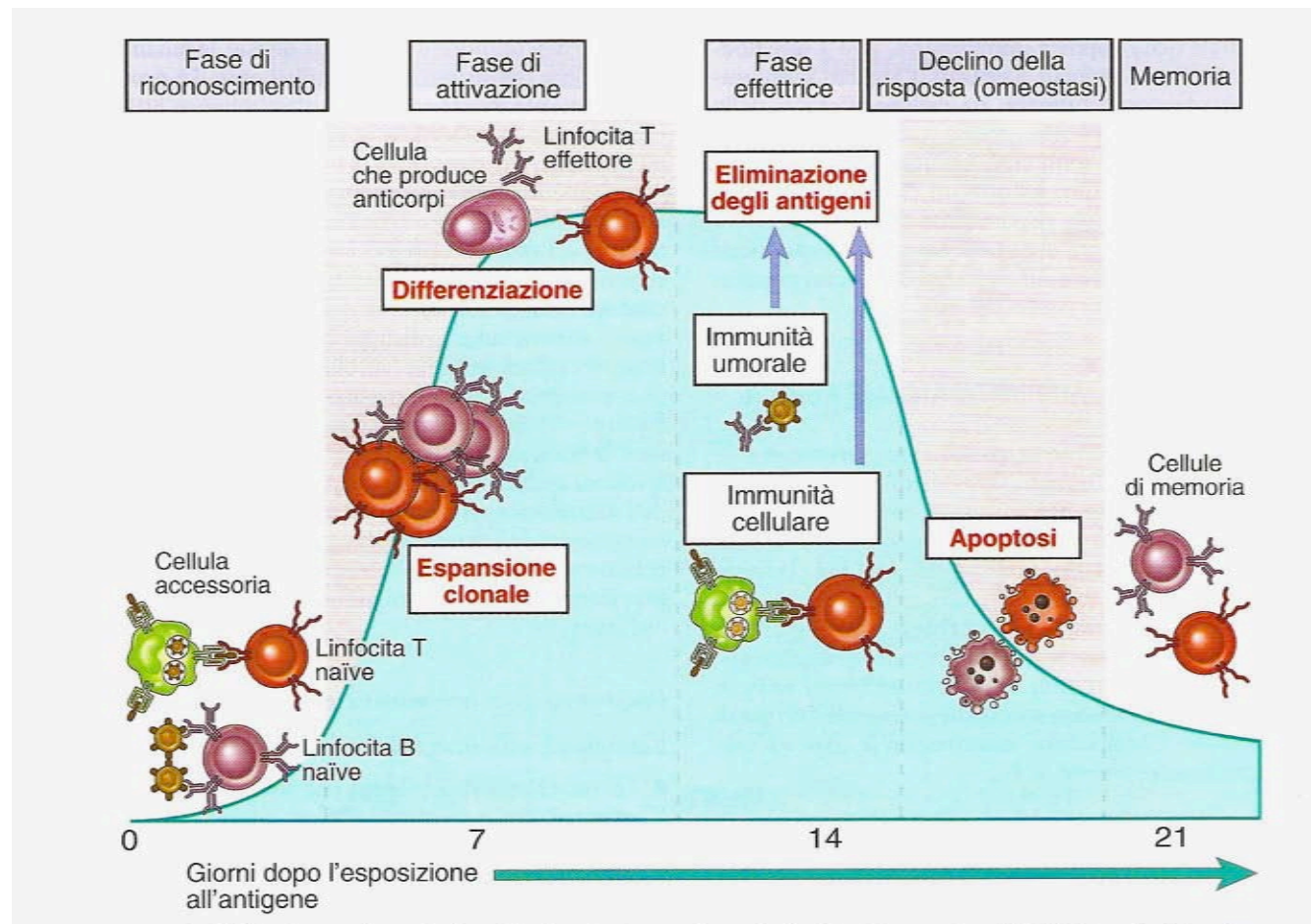
Espansione clonale



Specificità, memoria, risoluzione delle risposte immunitarie acquisite



Fasi della risposta immunitaria acquisita



Classi di linfociti

