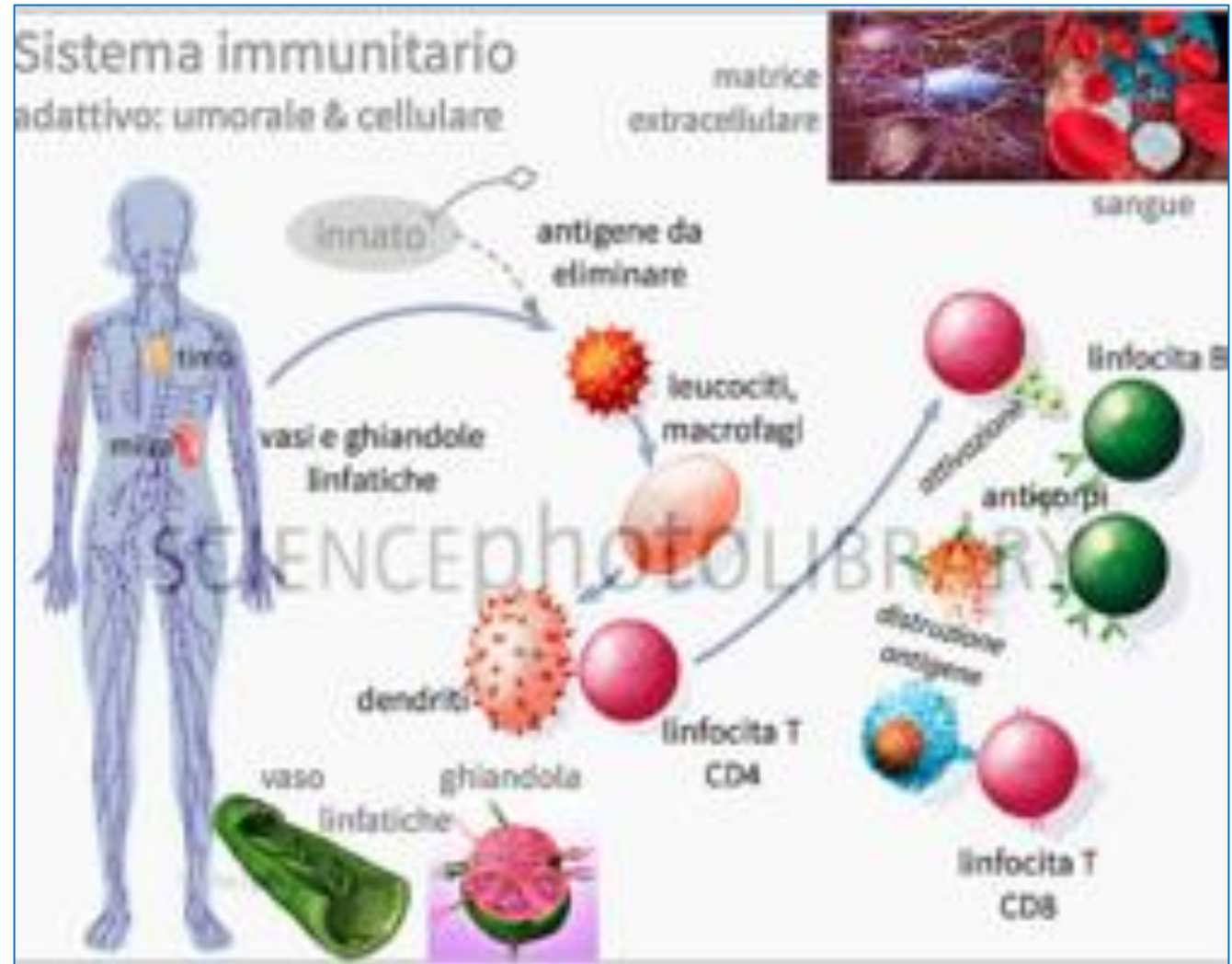


# SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario è una complessa rete integrata di sorveglianza rappresentata da organi, tessuti, cellule e mediatori chimici distribuiti in tutto il corpo e in comunicazione tra loro, in grado di difendere l'organismo da qualsiasi agente patogeno penetrato all'interno dell'organismo stesso.

Il sistema immune, inoltre, riveste un ruolo fondamentale anche nel mantenimento dell'omeostasi tissutale e nella prevenzione di patologie infiammatorie e metaboliche.

Capacità straordinaria del sistema immune è quella di essere in grado, mediante un complesso sistema di risposte, di riconoscere ed eliminare agenti o molecole note come antigeni estranei all'organismo stesso (non self).



# IMMUNITA'

## IMMUNITA' INNATA (DIFESE ASPECIFICHE)

Interconnesse  
tramite  
citochine

## IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

Agisce indistintamente contro un gran numero di agenti estranei diversi, senza che questi abbiano avuto un precedente contatto con l'organismo.

Dipende da meccanismi presenti nell'organismo fin dalla nascita.

Ha tempi d'intervento rapidi,  
ma minore efficacia

Diretta specificamente contro un determinato agente estraneo all'organismo a un suo prodotto (non self)

Si instaura solo dopo l'esposizione all'agente estraneo.

Ha tempi d'intervento più lenti, ma è molto efficace

# IMMUNITA' INNATA (DIFESE ASPECIFICHE)

## BARRIERE PROTETTIVE INTEGRE FISICHE E CHIMICHE

Cute e mucose, liquidi organici: saliva, lacrime, sudore e succo gastrico contengono sostanze in grado di uccidere microorganismi (lisozima).

## MOLECOLE SOLUBILI

Interleuchine prodotti da macrofagi e linfociti (sia immunità innata che acquisita) ed interferoni prodotti da macrofagi, fibroblasti e leucociti, inibiscono l'azione dei virus e attivano le cellule NK (natural killer); stimolano i macrofagi ad uccidere cellule tumorali o infettate da virus.-  
Fattori di necrosi tumorale (TNF): prodotti da macrofagi e linfociti, sono coinvolti nell'instaurazione dell'infiammazione.

## ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Insieme di proteine plasmatiche dotate di attività enzimatica che determinano la lisi diretta dell'agente estraneo, ne facilitano l'eliminazione da parte delle cellule del sistema immunitario ed interagiscono con il processo infiammatorio

## PROCESSO INFIAMMATORIO

Processo difensivo vascolare e tissutale in grado di contrastare stimoli lesivi di varia natura grazie alla azione coordinata di cellule e mediatori chimici

## FAGOCITOSI

Rimozione di agenti patogeni ad opera di cellule specializzate come granulociti neutrofili, macrofagi, cellule NK

# IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

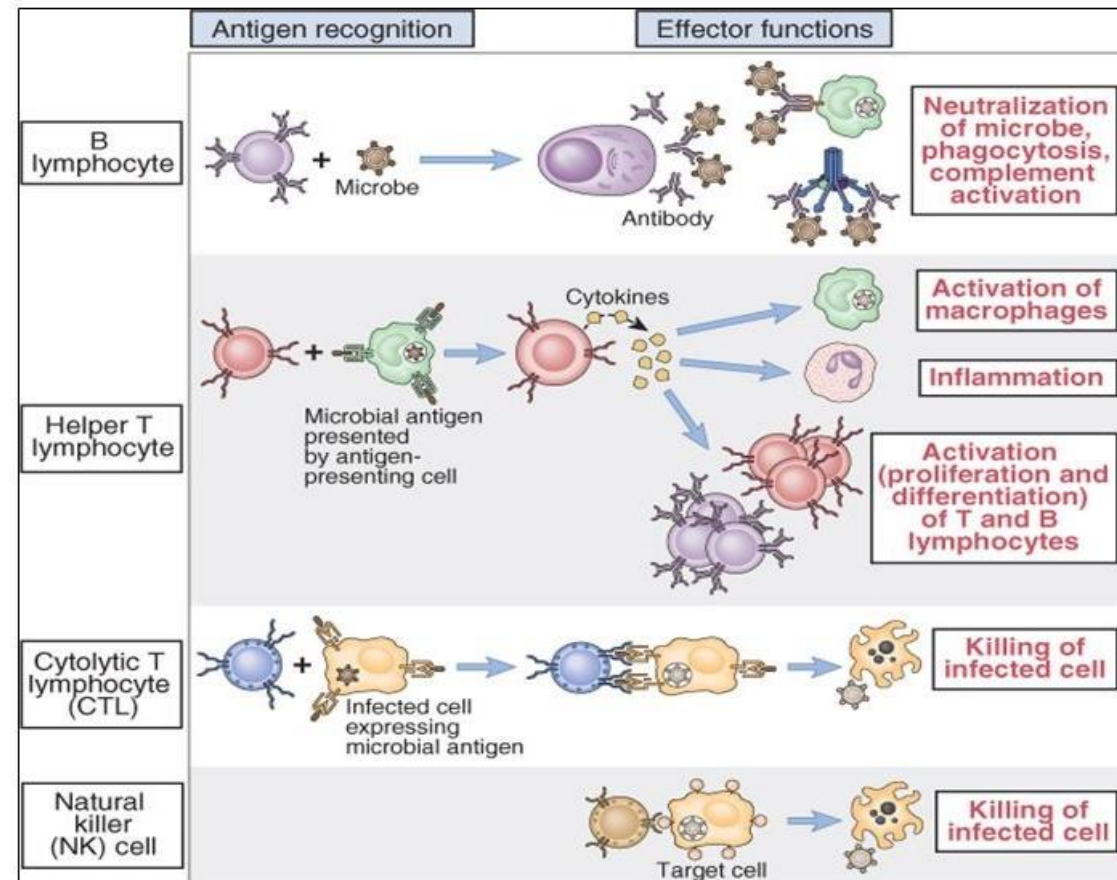


## IMMUNITA' UMORALE



## IMMUNITA' CELLULARE

### LE CLASSI DI LINFOCITI



### I LINFOCITI B

riconoscono gli antigeni solubili e si differenziano in plasmacellule secernenti anticorpi.

### I LINFOCITI T

- T helper riconoscono gli antigeni esposti sulla superficie delle **APC** attraverso il complesso di istocompatibilità (MCH) e producono citochine che promuovono la risposta immune
- T citotossici inducono la morte delle cellule infette o trasformate dagli
- cellule natural killer uccidono cellule infettate

# IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

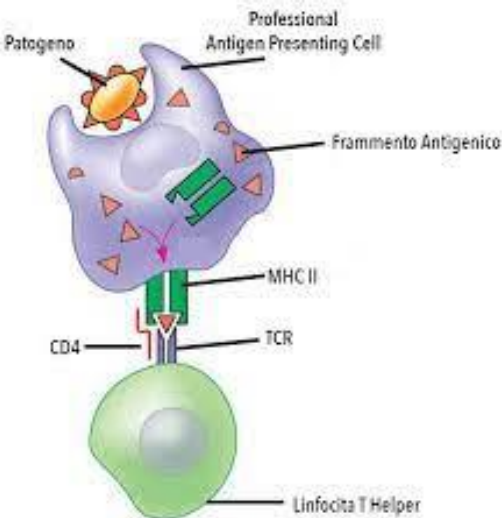
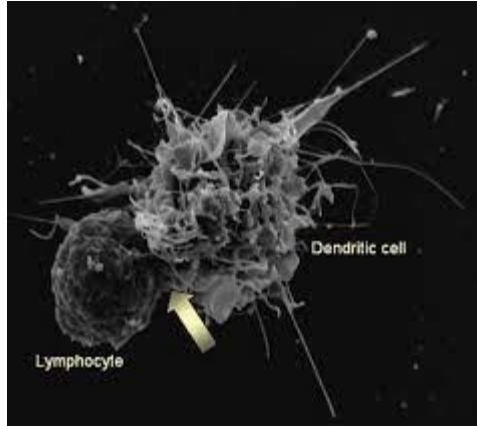


## IMMUNITA' CELLULARE

**APC** macrofagi, cellule dendritiche (nella pelle e nelle mucose, dove si chiamano cellule di Langerhans).

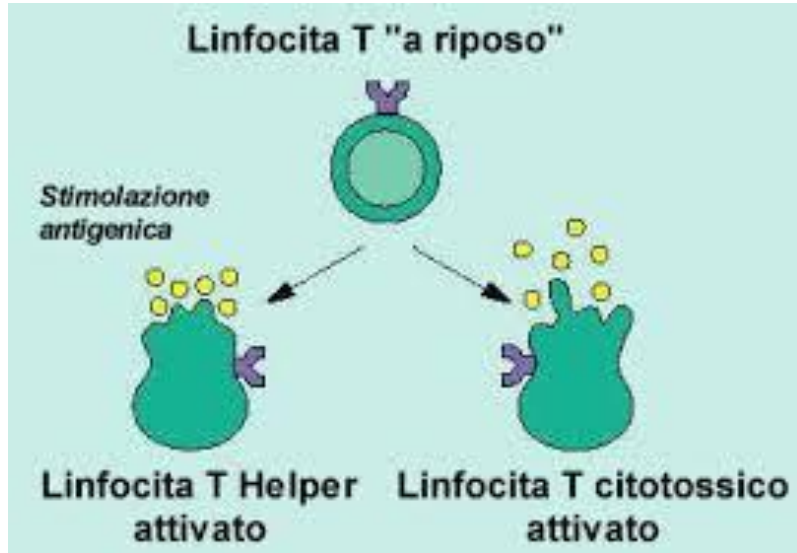
fagocitano cellule o macromolecole estranee i cui frammenti vengono combinati con le proteine del **COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA'** (**MHC**, nell'uomo **HLA**) e successivamente esposte alla superficie delle cellule.

Nel genoma umano esistono decine di alleli di ciascun tipo di proteina MHC. Le combinazioni possibili sono così elevate che ciascun individuo possiede molecole MHC diverse da quelle di un altro individuo ecc. Gemelli monozigotici



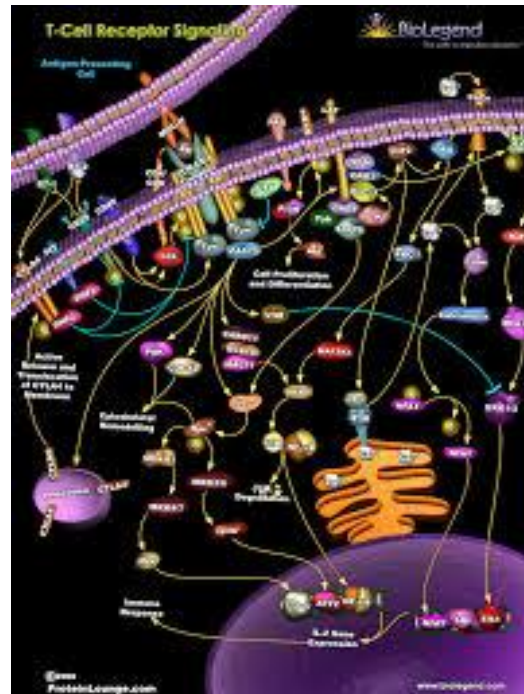
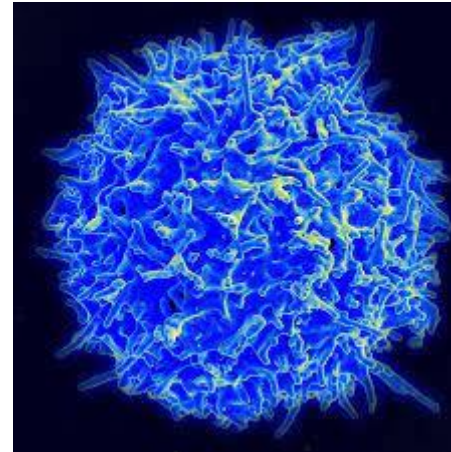
# IMMUNITA' ACQUISITA

## DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI T



### LINFOCITI T HELPER

Una volta attivati contribuiscono alla attivazione dei linfociti B o dei Linfociti T citotossici



### LINFOCITI T CITOTOSSICI

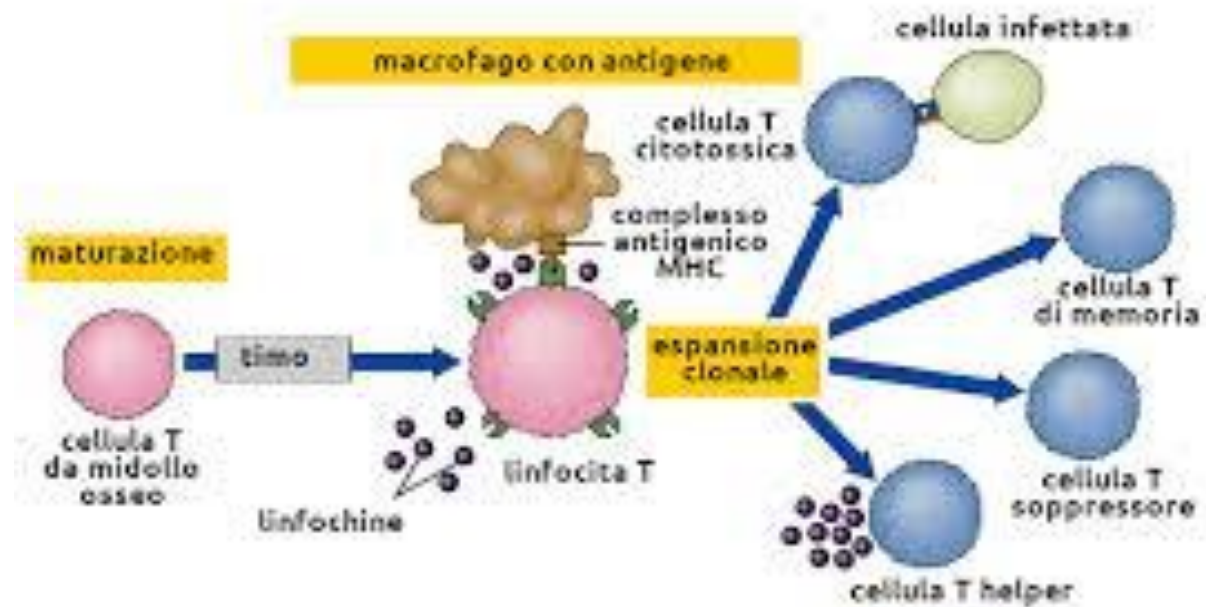
Dopo attivazione riconoscono ed uccidono cellule che hanno sulla loro superficie antigeni, Cellule infettate da patogeni, cellule alterate ( tumorali), cellule estranee ( trapianti d'organo).

Le cellule T citotossiche attivate, si legano agli Ag riconosciuti dai loro recettori (T cell receptors) che riconoscono di un determinato Ag solo se presentato da cellule APC e secernono granuli contenenti enzimi che distruggono le cellule bersaglio

# IMMUNITA' ACQUISITA

## DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI T

### Attivazione delle cellule T e diversificazione

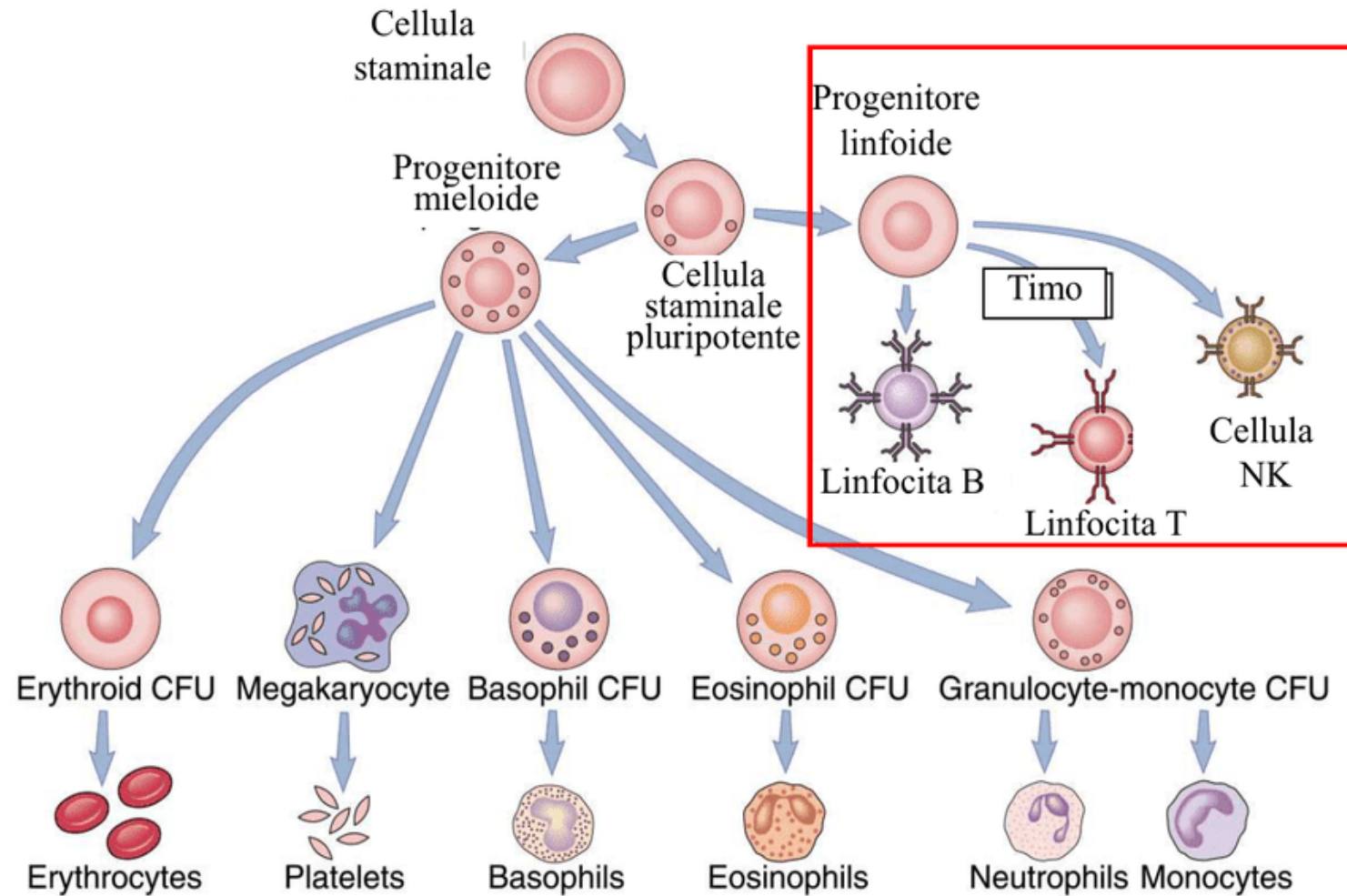


Cellule T della memoria  
Cellule T citotossiche  
Cellule T helper

# EMATOPOIESI

Tutte le cellule del sistema immunitario si originano da cellule staminali del midollo osseo che sotto l'azione di fattori specifici danno origine a due linee staminali totipotenti

- Progenitore mieloide
- Progenitore linfoide





## Antigene:

cellule o molecole estranee (*non-self*). Es: batteri o loro prodotti (tossine, colerica o tetanica), virus (varicella, parotite, morbillo, rosolia, varie forme di epatite, influenza, raffreddore), alcuni protisti (plasmodio della malaria), parassiti, cellule cancerose.

## INFEZIONE:

invasione dell'organismo  
da batteri o virus



## INFESTAZIONE:

invasione dell'organismo  
da parassiti

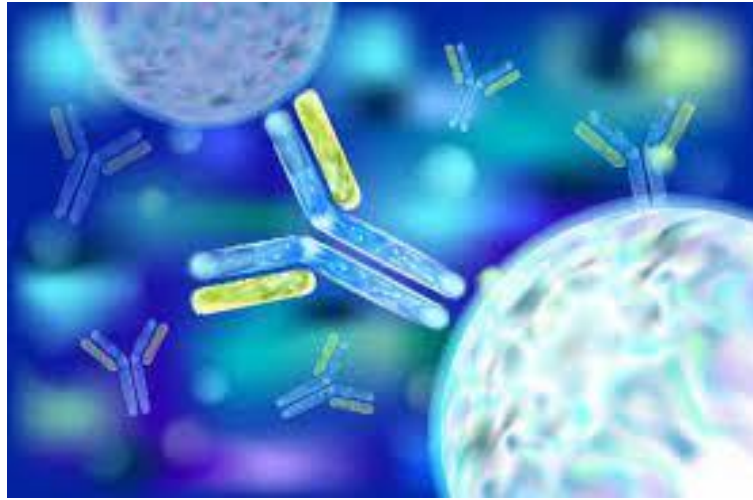


## MICOSI:

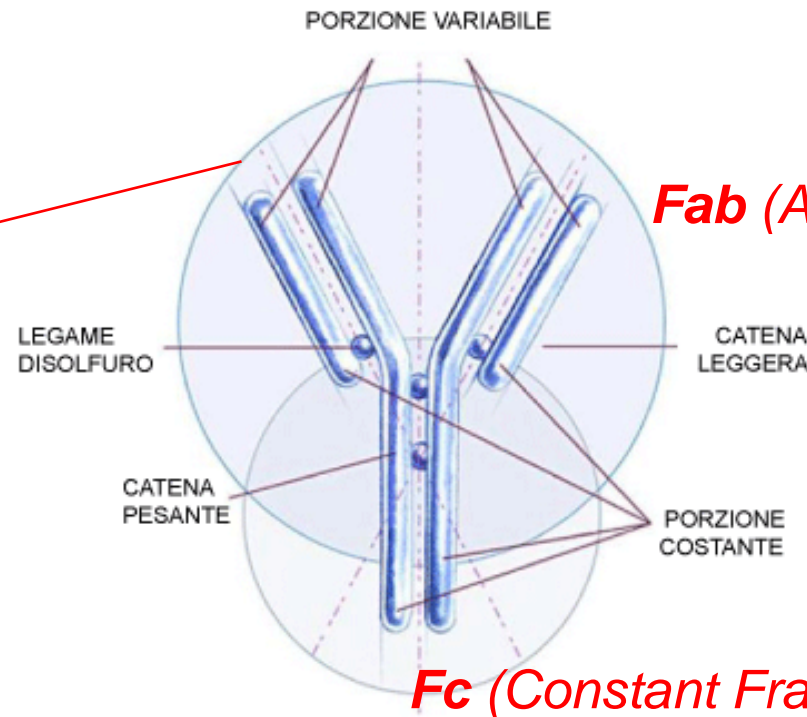
infezione da funghi



# IMMUNITA' ACQUISITA IMMUNITA' UMORALE



porzione a cui si  
legherà il  
**DETERMINANTE  
ANTIGENICO**  
o EPITOPO

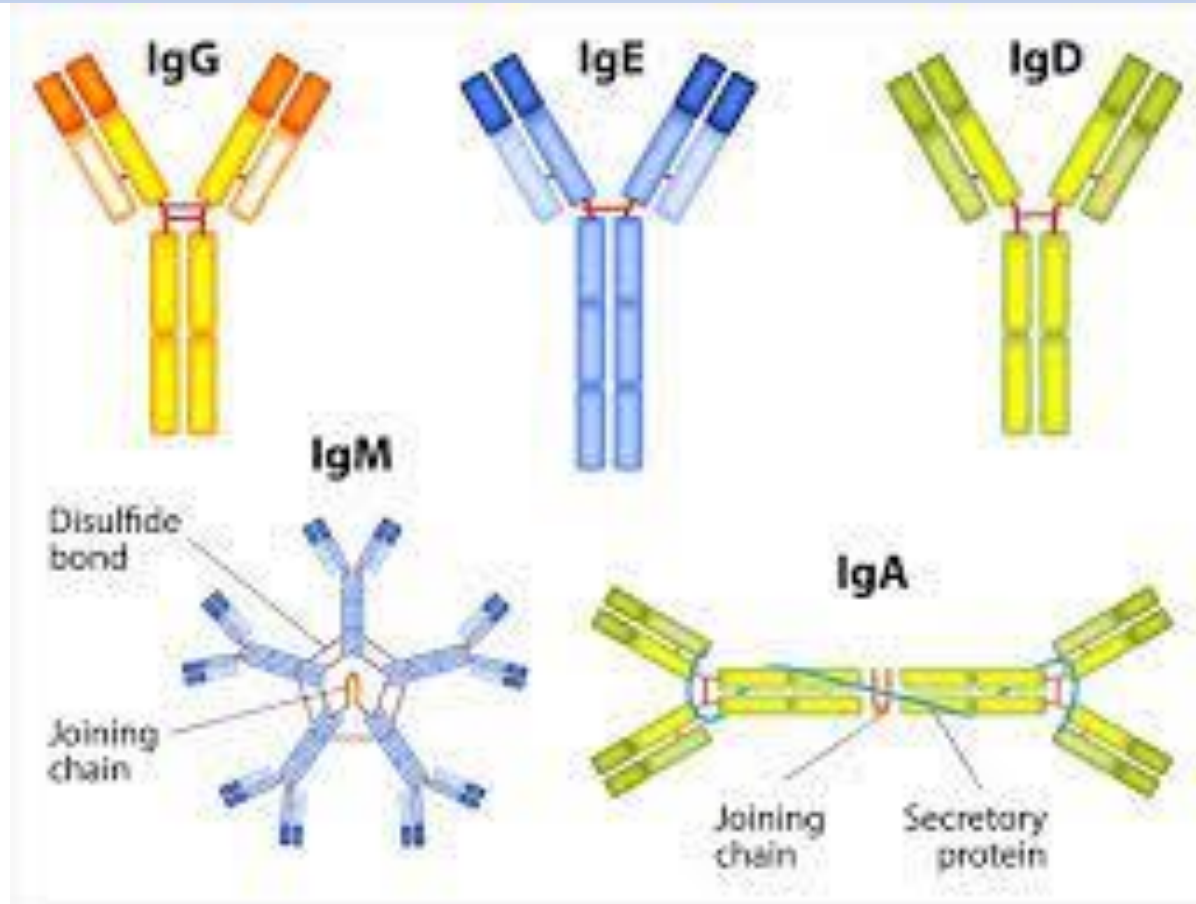


**Fab** (Antigen Binding Fragment)

**Fc** (Constant Fragment)

# IMMUNITA' ACQUISITA

## IMMUNITA' UMORALE



**IgG e IgM:** plasma sanguigno (gamma-globuline)

**IgA:** muco delle vie aeree, vie uro-genitali, saliva, lacrime, latte

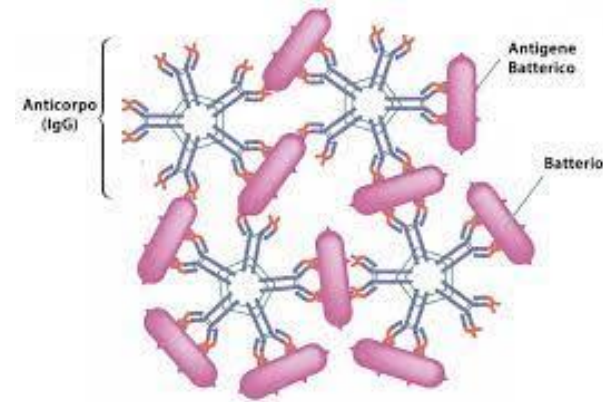
**IgD** sono esposte sulla superficie delle cellule immunitarie

# IMMUNITA' ACQUISITA

## IMMUNITA' UMORALE: IL COMPLESSO Ag-Ab

Inattivazione diretta dell'Ag

si lega in un punto importante per la  
funzione dell'Ag



“Marcatura” dell'Ag come sostanza estranea da attaccare dal sistema immunitario  
mediante:

- Fagocitosi da macrofagi e granulociti
- Attivazione del sistema del complemento: elemento essenziale del sistema immunitario nei meccanismi di difesa umorale. E' costituito da diverse proteine circolanti nel sangue e di membrana, capaci di interagire reciprocamente e con le membrane cellulari. Viene definito “Complemento” per la capacità di potenziare (complementare) l'attività opsonizzante degli anticorpi

# IMMUNITA' ACQUISITA

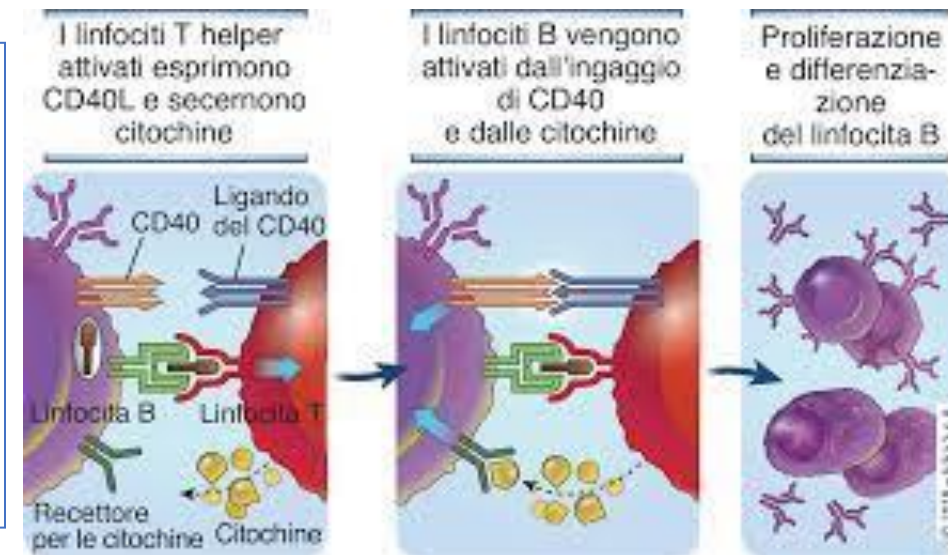
## IMMUNITA' UMORALE: LA DIVERSITA' DEGLI Ab

Gli **Ab** sono prodotti dai **LINFOCITI B** quando essi vengono opportunamente stimolati.

L'organismo umano può produrre migliaia di Ab diversi, ma ciascun Ab è prodotto solo da un gruppo di linfociti B, derivati da un progenitore comune (**origine clonale degli Ab**) in grado di produrre quel particolare Ab e solo quello.

### ATTIVAZIONE

L'incontro fra le cellule APC che espongono al MHC un frammento di un Ag e un Linfocita T Helper che esprima un recettore capace di riconoscere quel determinato Ag, porta alla produzione di citochine da parte del T Helper responsabili della attivazione del linfocita B. Il linfocita B attivato si moltiplica e dà origine ad un clone di cellule. Nel corso della proliferazione le cellule si dividono in: **PLASMACELLE** e **CELLULE B DELLA MEMORIA**



# IMMUNITA' ACQUISITA

## IMMUNITA' UMORALE

Le **PLASMACELLE**, esaurito il loro compito, vanno incontro ad apoptosi

**Le cellule B della memoria** continuano a vivere e a produrre Ab in piccola quantità. Un nuovo ingresso dell'Ag, determina il suo immediato riconoscimento, la moltiplicazione delle cellule della memoria e la formazione di due cloni: uno di plasmacellule uno di cellule della memoria con massiccia produzione di anticorpi.



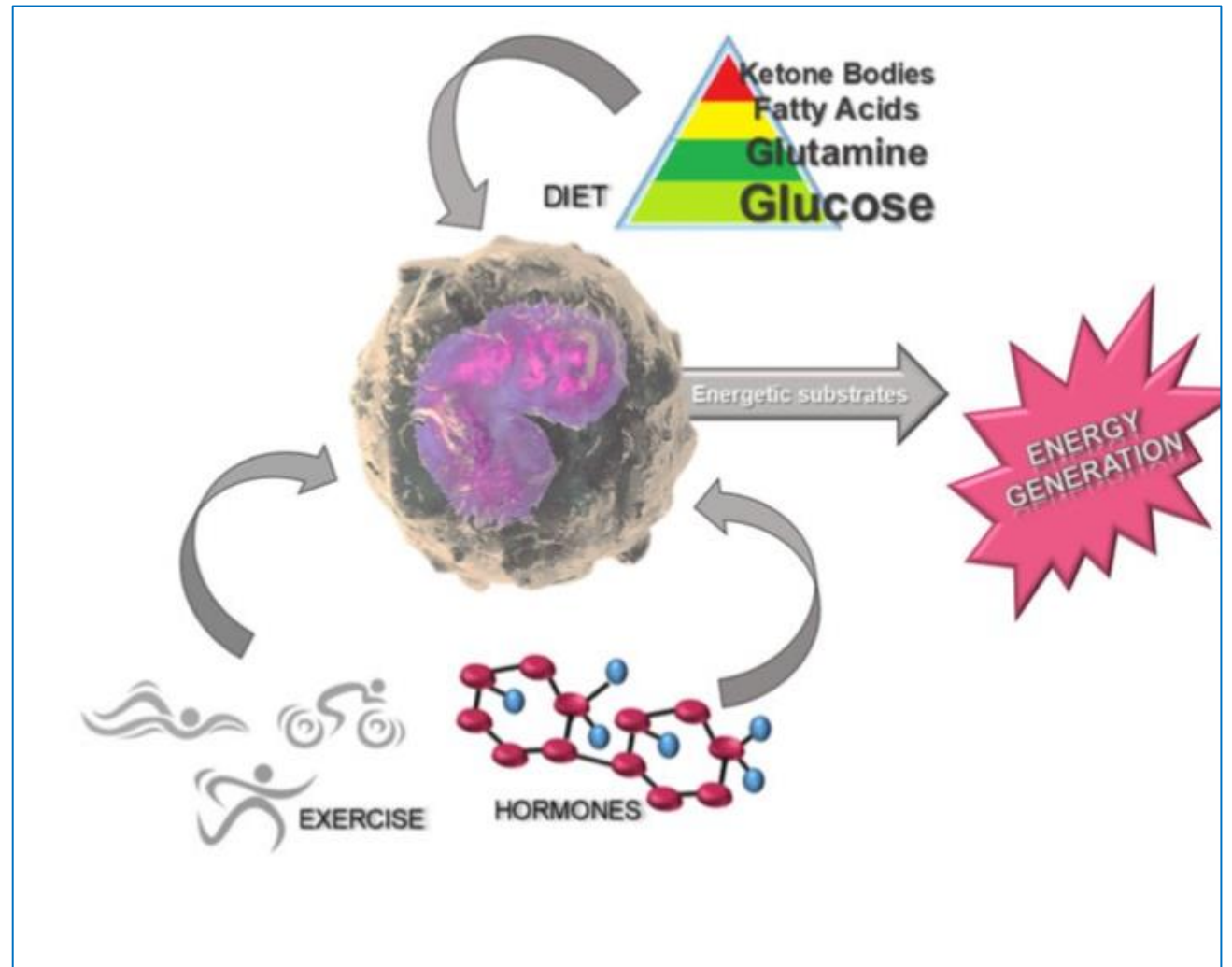
# IMMUNOMETABOLISMO

Le cellule del sistema immunitario per essere attivate e funzionare in modo efficace, richiedono un grande supplemento bioenergetico raggiunto mediante una fine regolazione di diversi pathways metabolici.

Il glucosio, la glutammina, gli acidi grassi sono i principali substrati energetici usati dal metabolismo delle cellule del sistema immune.

L'esercizio fisico influisce sulla disponibilità dei metaboliti e quindi indirettamente sul profilo delle cellule immunitarie.

Anche gli ormoni come l'insulina e il glucagone sono importanti mediatori nell'attivazione delle cellule del sistema immune.

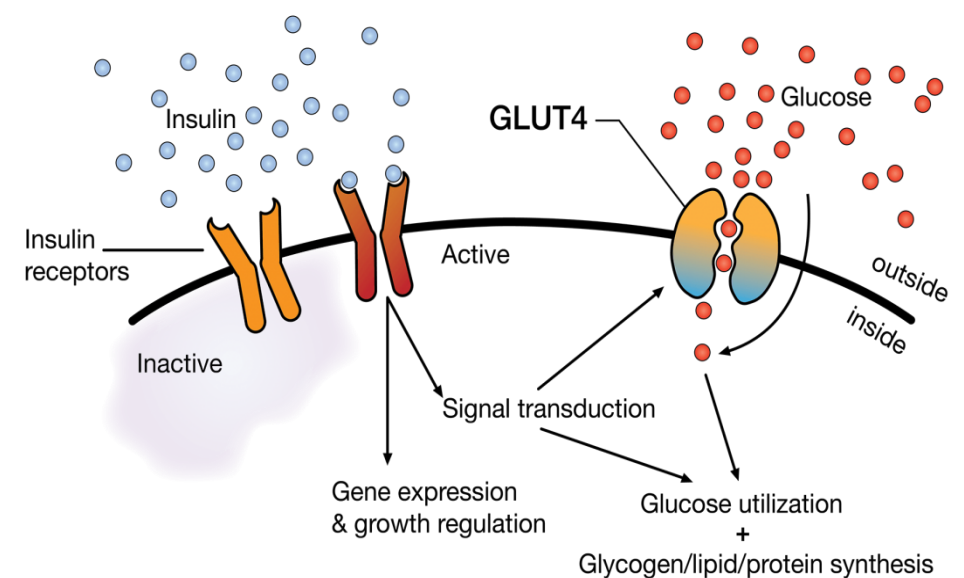


# OMEOSTASI DEL GLUCOSIO

L'omeostasi glicidica è alla base del mantenimento della sorveglianza immune.

L'**insulina** è l'ormone che regola l'uptake periferico del glucosio grazie ai trasportatori **GLUT**. A livello epatico e muscolare attraverso il trasportatore GLUT 4.

L'omeostasi glicidica per l'80% è regolata dal tessuto muscolare scheletrico.

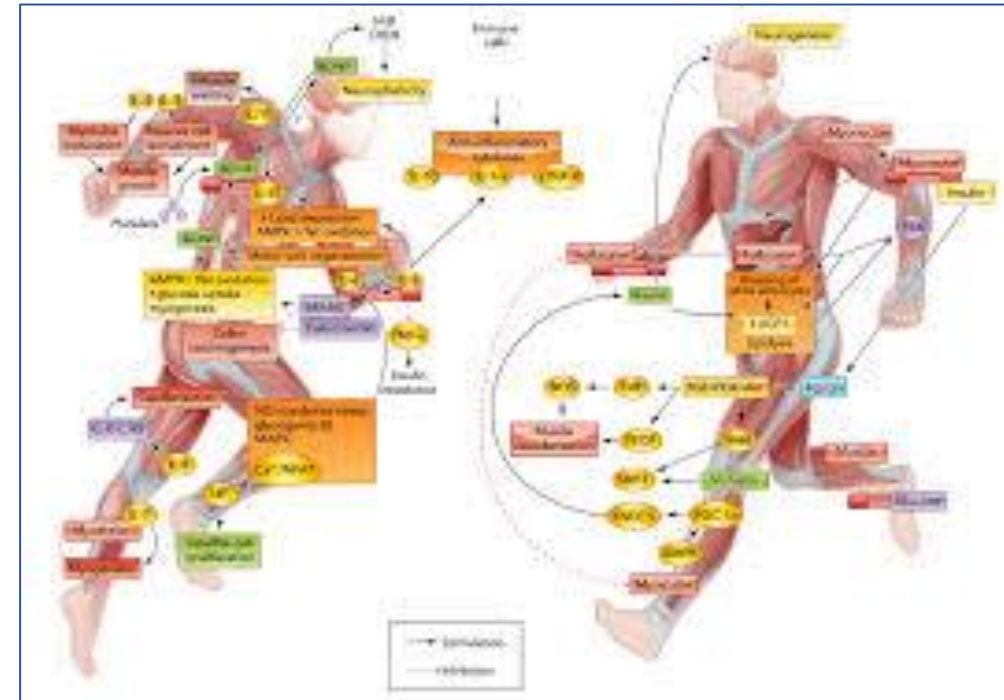




# RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO IN AMBITO INFIAMMATORIO E NELL'OMEOSTASI METABOLICA

L'esercizio fisico è una efficace terapia a basso costo che aumenta il profilo metabolico ed allevia le condizioni infiammatorie in un ampio range di patologie croniche.

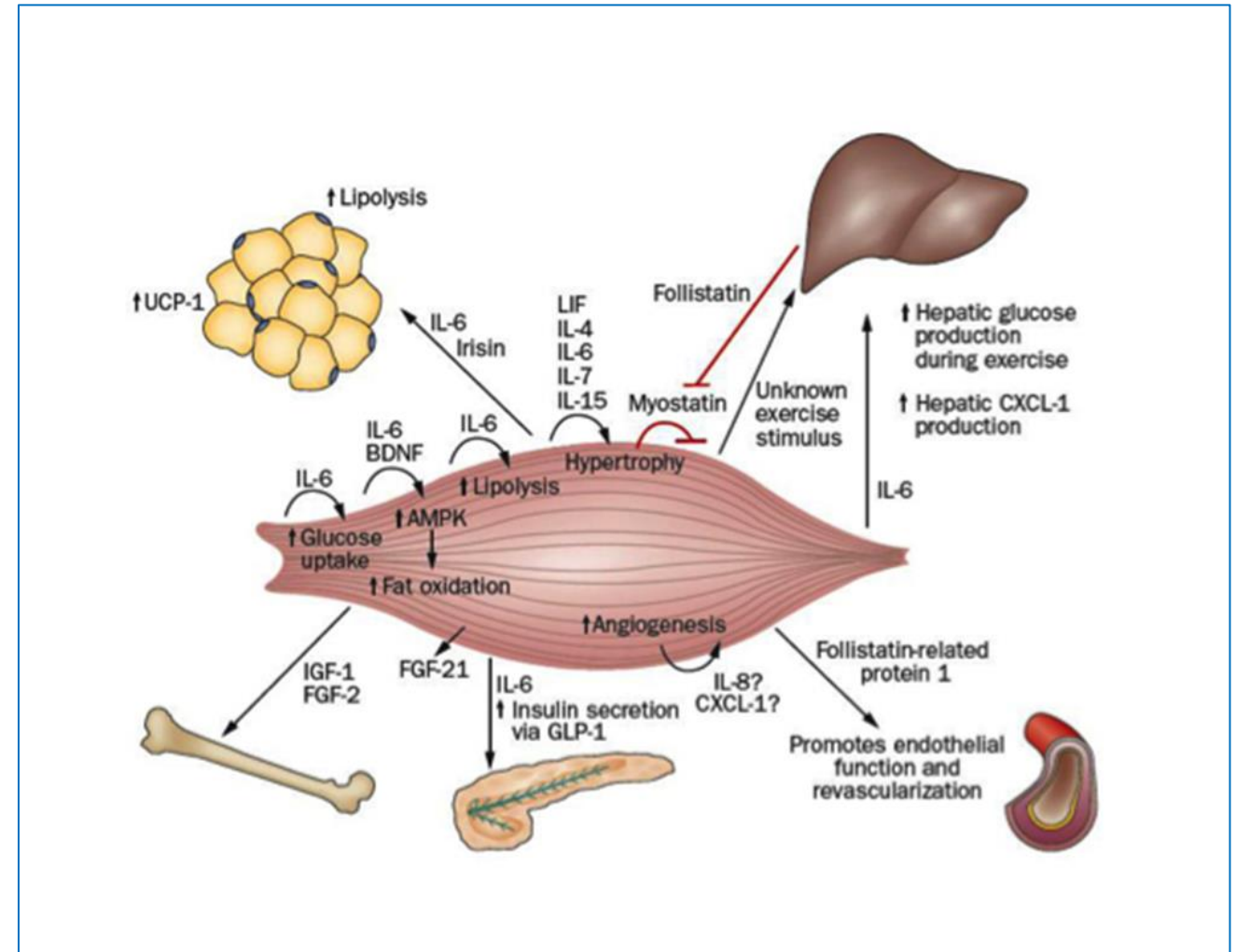
Ogni singola serie di esercizi fisici ad intensità moderatamente alta è in grado di indurre una forte risposta anti-infiammatoria, caratterizzata dalla produzione di miochine come l'IL-6 e l'irisina, e di citochine anti-infiammatorie come l'IL-4 che contrastano le citochine infiammatorie anche per numerose ore dopo la sessione di allenamento.



# RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO IN AMBITO INFIAMMATORIO E NELL'OMEOSTASI METABOLICA

L'effetto anti-infiammatorio dell'esercizio coincide con il miglioramento dell'assorbimento del glucosio da parte del tessuto muscolare e con il miglioramento della sensibilità dell'insulina.

Le miochine rilasciate dalle cellule muscolari in risposta alla contrazione muscolare, sono responsabili di molti miglioramenti in termini metabolici rendendo possibile la comunicazione fra il tessuto muscolare e molti organi incluso il fegato, il cervello, il tessuto adiposo ed osseo sia durante l'esercizio che dopo l'allenamento



# IMMUNITA' ACQUISITA

## TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Un individuo in condizioni normali è tollerante verso i propri antigeni, fenomeno noto come tolleranza verso il self, che costituisce una proprietà fondamentale del sistema immunitario. Questo è possibile perché i linfociti che riconoscono tramite il proprio recettore per l'antigene un antigene self vengono inattivati, subiscono modificazioni nella loro specificità o muoiono per apoptosi.

La **tolleranza centrale** è indotta in **linfociti immaturi** autoreattivi nei confronti di antigeni degli organi linfoidi primari. Durante la maturazione dei linfociti B nel midollo osseo e dei linfociti T nel timo quei linfociti che riconoscono antigeni self ivi presenti subiscono delezione clonale e muoiono per apoptosi

La **tolleranza periferica** è indotta in **linfociti maturi** autoreattivi nei confronti di antigeni self degli organi linfoidi secondari e nei tessuti periferici, come tale costituisce il meccanismo di tolleranza più importante dell'organismo. Quei linfociti che rispondono ad antigeni self negli organi linfoidi secondari subiscono segnali di morte cellulare per apoptosi.

# IMMUNITA' ACQUISITA

## FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA



### RISPOSTA

**PRIMARIA:** la prima esposizione di dell'organismo ad un Ag

**FASE DI LATENZA:** riconoscimento dell'Ag, attivazione dei linfociti appropriati, formazione dei cloni.

**FASE LOGARITMICA ESPONENZIALE:** produzione massiccia di IgM.

**FASE DI DECLINO**

**RISPOSTA SECONDARIA:** seconda esposizione allo stesso Ag. Grazie alla presenza delle cellule memoria:

- 1) fase di latenza più breve;
- 2) minore quantità di Ag per generare la risposta;
- 3) produzione di una maggiore quantità di IgG

Si instaura come conseguenza all'esposizione, casuale o artificiale, all'Ag.

**VACCINAZIONI**: introduzione nell'organismo degli Ag, resi non patogeni ma in grado solo di stimolare la produzione di Ac specifici (immunogeni).

[Jenner 1796 scoprì che esponendo individui al vaiolo bovino (delle vacche, quindi vaccino), l'infezione che ne derivava all'uomo non era grave, ma rendeva gli individui resistenti al vaiolo umano, malattia spesso mortale]

## TIPI DI VACCINI:

- 1) VIRUS ATTENUATI (es: antipoliomelite di Sabin, antimorbillo)
- 2) MICROORGANISMI PATOGENI UCCISI (es. antipertosse)
- 3) TOSSINE INATTIVATE (es. antitetanico)
- 4) PEPTIDI SINTETICI O OTTENUTI CON LA TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE (ripritano solo alcuni degli Ag del patogeno)

## IMMUNITA' ATTIVA

**VACCINAZIONI e RICHIAMI:** la risposta secondaria è molto più rapida e più intensa della primaria. Somministrazione più volte del vaccino per garantirne, appunto, la risposta secondaria.

## IMMUNITA' PASSIVA

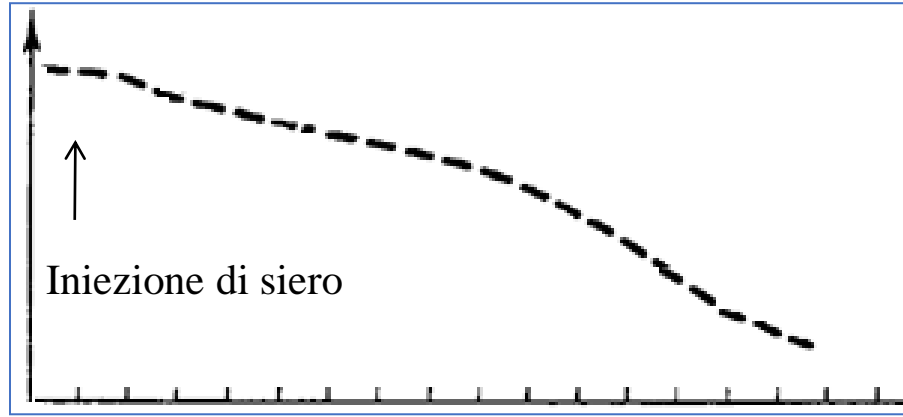
Introduzione nell'organismo di anticorpi elaborati da un altro organismo (umano o animale).  
Risposta immediata ma di breve durata. No cellule memoria.

**IMMUNITA' PASSIVA INDOTTA NATURALMENTE:** passaggio di Ab dalla madre al feto (attraverso la placenta) o al lattante (attraverso il latte).

**IMMUNITA' PASSIVA INDOTTA ARTIFICIALMENTE:** sieri o Ig o gamma-globuline umane

# IMMUNITA' ATTIVA VS IMMUNITA' PASSIVA

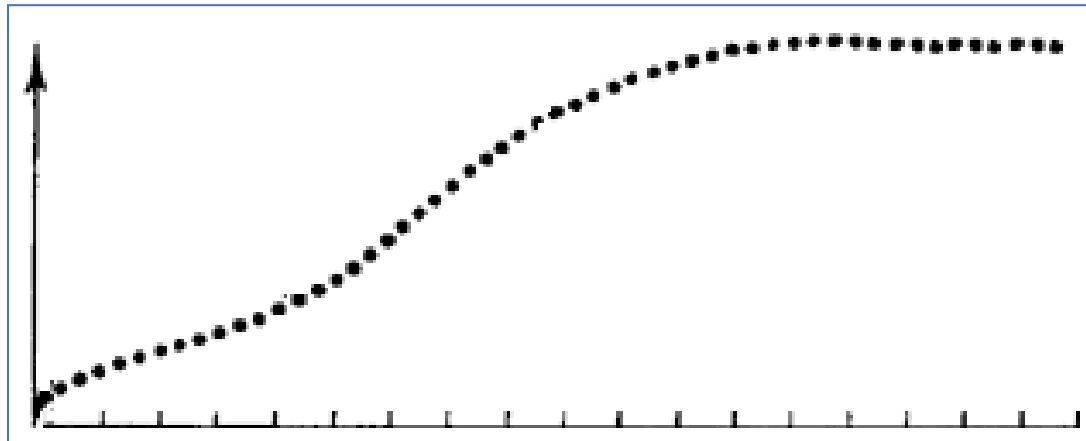
Tasso di anticorpi nel sangue



Ac forniti dal siero

Tempo (settimane)

Tasso di anticorpi nel sangue



Ac prodotti dall'organismo

Tempo (settimane)

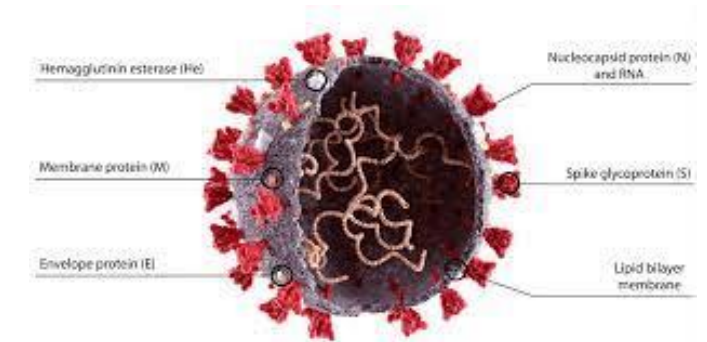
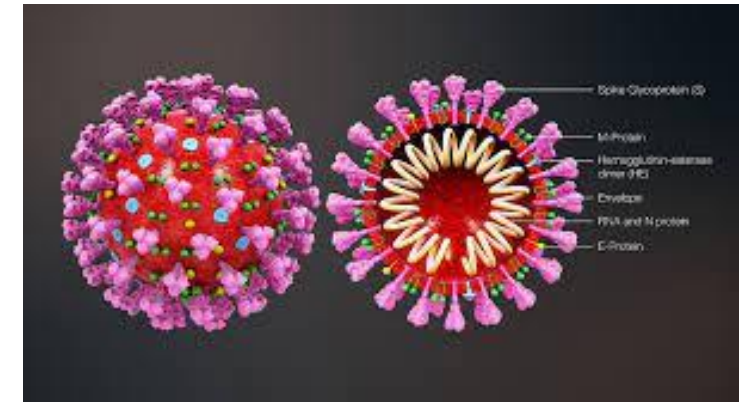
# VIRUS SARS-CoV-2

**Il virus SARS-CoV-2** ha forma rotondeggiante e sulla sua superficie ogni singola particella (virione) presenta delle “punte” che rendono il virus simile a una corona (da cui il nome Coronavirus).

Sulle punte si trova la proteina Spike in grado di legarsi all’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (ACE2): un enzima coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna, posto sulle cellule dell’epitelio polmonare dove difende i polmoni dai danni causati da infezioni e infiammazioni. Il virus entra nella cellula legandosi ad ACE2 e impedisce così all’enzima di esercitare le proprie funzioni di protezione.

La proteina Spike rappresenta dunque una “chiave” che consente l’ingresso del virus nelle cellule dell’organismo attraverso l’angiotensina 2 (ACE2), che funziona come una “serratura”.

Una volta all’interno della cellula, il virus rilascia il proprio codice genetico virale (RNA) e induce la produzione di proteine virali che creano nuovi coronavirus: questi si legano ad altre cellule e portano così avanti l’infezione.





## VACCINO DI PFIZER E BIONTECH

Il vaccino di Pfizer-BioNtech è il primo preparato anti-Covid ad essere stato autorizzato in Unione Europea: il 21 dicembre 2020 dall'Agenzia Europea per i Medicinali (Ema) e il 22 dicembre dall'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa). Deve essere conservato ad una temperatura compresa tra  $-90^{\circ}\text{C}$  e  $-60^{\circ}\text{C}$

Si tratta di un vaccino a mRNA che viene somministrato in due iniezioni, a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra. L'mRNA codifica per la proteina Spike, una proteina presente sulla superficie esterna del virus Sars-CoV-2, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi.

Nel vaccino, l'mRNA è inserito all'interno di microscopiche vescicole lipidiche che, fondendosi con le cellule umane, lo conducono all'interno della cellula.

Una volta somministrato il preparato anti-Covid, l'mRna entra nelle cellule umane e avvia la produzione temporanea delle proteine Spike che, riconosciute come estranee, stimolano la risposta immunitaria, con l'attivazione dei linfociti e la produzione di anticorpi. Alcuni dei linfociti che hanno reagito contro la proteina Spike sopravvivono per vari mesi, consentendo al sistema immunitario di attivare rapidamente una risposta contro un'eventuale invasione del virus Sars-CoV-2 L'mRNA del vaccino si degrada poco dopo la vaccinazione.

## VACCINO ASTRAZENECA

E' un vaccino a vettore virale ed è stato realizzato utilizzando l'adenovirus degli scimpanzè (ChAdOx1 – Chimpanzee Adenovirus Oxford 1), un virus responsabile del raffreddore comune in questi animali. Una versione indebolita dell'adenovirus degli scimpanzè (incapace di replicarsi e innocua per l'organismo umano) nella quale è stato inserito il materiale genetico della proteina Spike, viene utilizzata come vettore ovvero come tramite per introdurre nelle cellule umane il materiale genetico della proteina Spike, quella che permette al virus SARS-CoV-2 di innescare l'infezione responsabile di COVID-19.

Il sistema immunitario si attiva così contro la proteina Spike e produce gli anticorpi: laddove l'individuo in futuro entrasse in contatto con il virus, gli anticorpi saranno in grado di riconoscere il virus e bloccare l'infezione.

Una volta somministrato, l'adenovirus modificato penetra nel nucleo della cellula dove fornisce il codice genetico per produrre la proteina Spike di SARS-CoV-2. Le **cellule T** del sistema immunitario riconoscono lo stimolo della proteina Spike e attivano la risposta immunitaria e la **produzione di anticorpi specifici contro il virus**.

Con la vaccinazione vengono inoltre prodotte **cellule dotate di memoria difensiva contro la proteina Spike**: se il vaccinato in futuro dovesse entrare in contatto con il virus, il suo sistema immunitario ne avrà memoria, lo riconoscerà e si attiverà per combatterlo, impedendo alle proteine Spike l'ingresso all'interno delle cellule. on il vaccino si introduce nelle cellule dell'organismo solo l'informazione genetica necessaria per costruire copie della proteina Spike. L'adenovirus non è in grado di replicarsi e dunque non può diffondersi nell'organismo dei vaccinati. Dopo la somministrazione l'informazione genetica viene degradata ed eliminata.

## VACCINO DI JOHNSON & JOHNSON

vaccino Janssen è un **vaccino a vettore virale** e si basa su un virus sostanzialmente innocuo per l'organismo umano (adenovirus umano di tipo 26). All'interno di questo adenovirus (reso incapace di replicarsi) sono state **inserite le informazioni per la produzione della proteina Spike** di SARS-CoV-2 e il virus viene utilizzato come tramite (vettore) per introdurre nelle cellule umane il materiale genetico della proteina Spike, quella che permette al virus SARS-CoV-2 di innescare l'infezione responsabile di COVID-19.

Una volta somministrato con la vaccinazione, **l'adenovirus modificato penetra nel nucleo delle cellule** dove fornisce il codice genetico per produrre la proteina Spike di SARS-CoV-2. Le cellule T del sistema immunitario riconoscono lo stimolo della proteina Spike e attivano la risposta immunitaria e la **produzione di anticorpi specifici contro il virus**.

Con la vaccinazione vengono inoltre prodotte **cellule dotate di memoria difensiva contro la proteina Spike**: se il vaccinato in futuro dovesse entrare in contatto con il virus, il suo sistema immunitario ne avrà memoria, lo riconoscerà e si attiverà per combatterlo, impedendo alle proteine Spike l'ingresso all'interno delle cellule.

# TEST ANTI -SARS-CoV-2

## Il test sierologico

misura gli **anticorpi anti-SARS-CoV-2** che il nostro organismo produce se entra in contatto con il **Covid-19**. Si tratta di tre diversi anticorpi, le immunoglobuline IgA, IgM e IgG, che ci raccontano la storia dell'infezione: se abbiamo incontrato il virus e da quanto tempo.

**rapido** (qualitativo): con una goccia di sangue ottenuta con un prelievo capillare si stabilisce la **presenza degli anticorpi**

**semi-quantitativo**: con un prelievo venoso si misura la **quantità degli anticorpi** nel sangue

Il test sierologico può fornire informazioni utili per:

**programmare il ritorno a lavoro** in sicurezza dei dipendenti

capire **quante persone sono entrate a contatto con il virus** e stratificarle per età, regione geografica

stabilire se si è raggiunta la cosiddetta **immunità di gregge**

**Il test antigenico rapido** Covid-19 permette di identificare gli **antigeni del virus SARS-CoV-2**.

Si esegue a partire da un tampone rino-faringeo e fornisce una risposta in **tempi molto brevi**.

**Il test molecolare** Covid-19 è l'esame diagnostico di riferimento per il Covid-19.

Si esegue a partire da un tampone naso-faringeo e rileva la presenza del virus SARS-CoV-2 mediante analisi molecolare (RT-PCR)

## ASPETTI PATOLOGICI

**ALLERGIE**: risposta immunitaria eccessiva o diretta contro sostanze innocue (allergeni). IgE – Istamina (farmaci antistaminici)

**MALATTIE AUTOIMMUNI**: il sistema immunitario agisce verso componenti dell'organismo stesso (difetti nella selezione negativa). Es: artrite reumatoide, sclerosi multipla, diabete di tipo I, psoriasi, lupus eritematoso sistemico

**ANAFILASSI SISTEMICA o SHOCK ANAFILATTICO**: gravissima forma di allergia. Forte abbassamento della pressione sanguigna e diminuzione del volume del plasma.

**IMMUNODEFICIENZE**: diminuzione più o meno grave della funzionalità del sistema immunitario (su base ereditaria, nutrizionale, stress, chemioterapia, terapia immunosoppressiva, da agenti patogeni: AIDS)