

CORSO DI IMMUNOLOGIA e IMMUNOPATOLOGIA

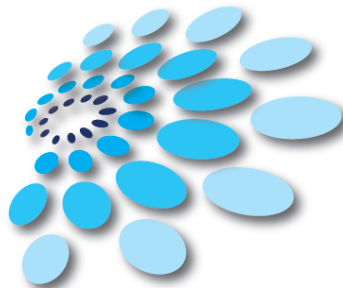


DOCENTE:
Roberta Bulla

www.siica.org

EDIFICIO R
stanza 222

040 5588646
rbulla@units.it

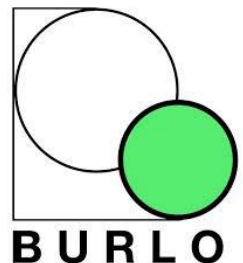


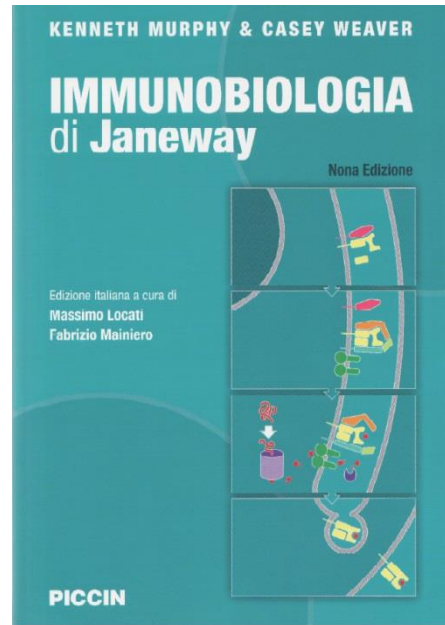
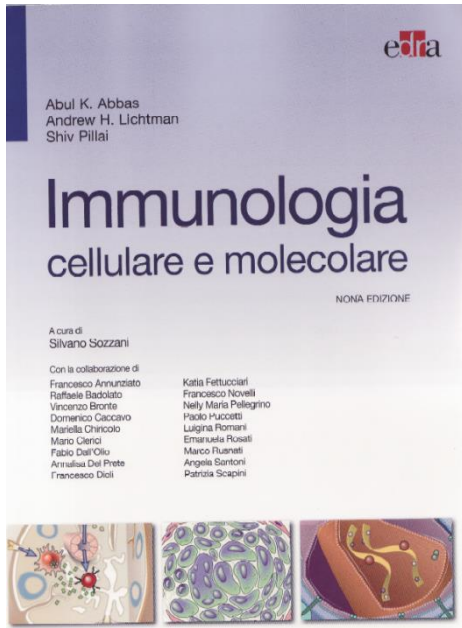
**DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA VITA**

Laboratory of *Immunopathology*

Progetti di ricerca

- Ruolo dell'immunità innata (in particolare del sistema del complemento) nel microambiente tissutale uterino (infiammazione e rimodellamento vascolare) in condizioni fisiologiche e patologiche della gravidanza.
- Studio dell'immunità innata nel Tumor Micro Environment (TME) e ruoli alternativi del sistema del complemento nella progressione neoplastica.





Testi consigliati:

Autore/i: Abbas – Lichtman

Titolo: Immunologia cellulare e molecolare

Editore: edra

Autore/i:

Janeway – Travers et al

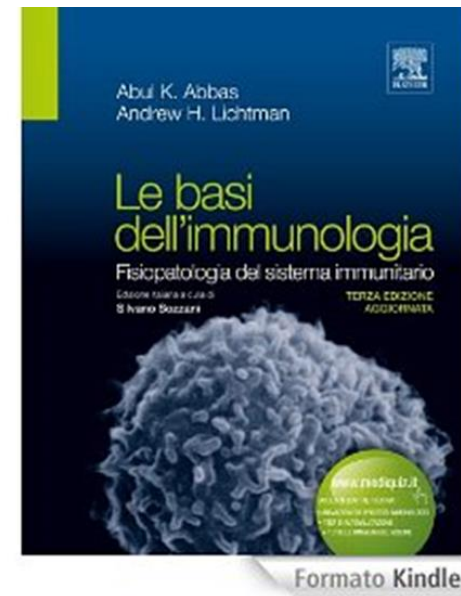
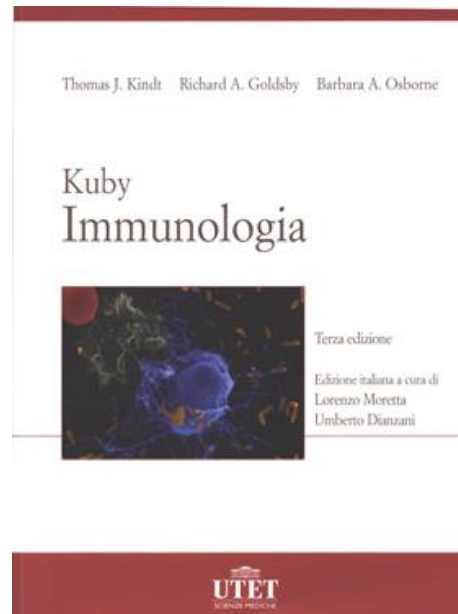
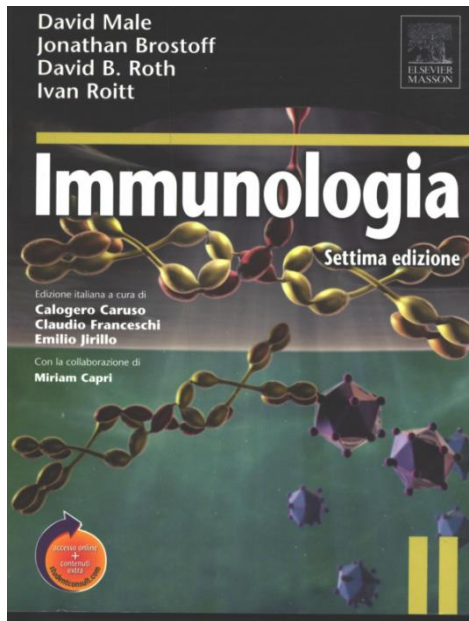
Titolo: Immunobiologia di Janeway

Editore Piccin

Autore/i: Male – Roitt et al

Titolo: Immunologia

Editore Elsevier Masson



Modalità di esame

- Esame orale
- 1 prova scritta alla fine del corso con 33 domande a risposta multipla
- Ricevimento previo appuntamento telefonico o via mail

Obiettivi formativi del corso:

Comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che regolano la risposta immunitaria;

analisi delle principali alterazioni della risposta immunitaria.

Immunologia

disciplina che studia il sistema immunitario



L'importanza dell'immunologia

Le conoscenze accumulate dall'immunologia hanno permesso

1. la prevenzione di molte malattie infettive, tramite le vaccinazioni,
2. i successi nei trapianti d'organo.
3. la produzione artificiale di anticorpi monoclonali, in grado di bloccare le citochine infiammatorie, ha migliorato la cura di malattie infiammatorie croniche debilitanti

La principale funzione del SI

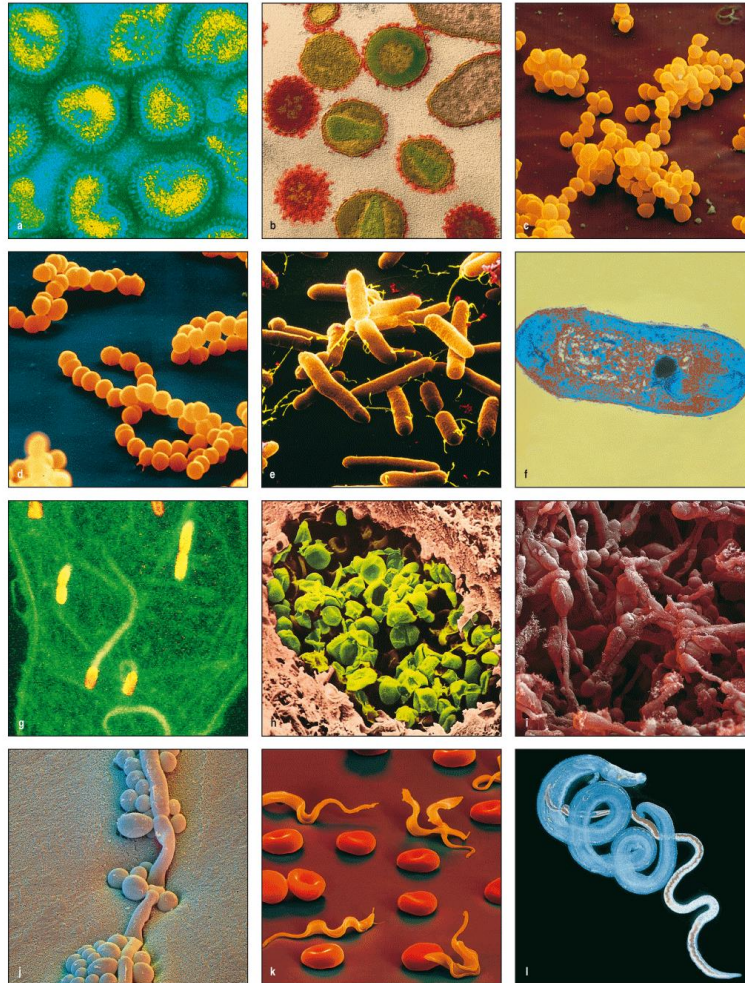


Figura 1.3 La diversità dei microrganismi che sono patogeni per l'uomo. (a) Virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che causa l'AIDS. (b) Virus dell'influenza. (c) *Staphylococcus aureus*, un batterio che colonizza la cute umana, provoca papule e foruncoli e può anche causare intossicazioni alimentari. (d) *Streptococcus pyogenes*, il batterio che è la causa principale della tonsillite e della scarlattina, può causare anche infezioni all'orecchio. (e) *Salmonella enteritidis*, il batterio che comunemente provoca intossicazione alimentare. (f) *Mycobacterium tuberculosis*, il batterio che causa la tubercolosi. (g) Una cellula umana (colorata in verde) che contiene *Listeria monocytogenes* (colorata in giallo), un batterio che può contaminare gli alimenti confezionati, provocando malattia (listeriosi) nelle donne incinte e negli individui immunosoppressi. (h) *Pneumocystis carinii*, un fungo opportunisto che infetta i pazienti con la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e altri individui immunosoppressi. Le cellule dei funghi (colorate in verde) sono nel tessuto polmonare. (i) *Epidermophyton floccosum*, il fungo che causa la tricofizia (verme ad anello). (j) Il fungo *Candida albicans*, un normale abitante del corpo umano che occasionalmente causa afta e infezioni sistemiche più gravi. (k) Globuli rossi e *Trypanosoma brucei* (colorato in rosso), un protozoo che provoca la malattia del sonno africana. (l) *Schistosoma mansoni*, il verme che causa la schistosomiasi. Vengono mostrate le forme dei parassiti adulti intestinali: il maschio è spesso e bluastro, la femmina sottile e bianca. Tutte le foto sono al microscopio elettronico, con l'eccezione di (l), che è una micrografia ottica.

Protezione nei confronti di microrganismi patogeni
(in grado di causare malattie)

Principali Funzioni del SI

1. Eradicare le infezioni in atto
2. Prevenire le infezioni



Memoria
immunologica

Il sistema immunitario è in grado di “ricordare” un precedente contatto con un antigene e di reagire ad un secondo contatto con esso, più prontamente e con maggiore intensità.

430 a.c. TUCIDIDE



pone i primi concetti immunologici osservando, durante l'epidemia di peste ad Atene, che un individuo non può essere colpito due volte dalla malattia

Procopio 541 d.c.

nel 541, un'epidemia di peste partì dall'Egitto e si diffuse nei territori dell'Impero Romano d'Oriente, uccidendo più di un terzo della popolazione

541 d.c. PROCOPPIO osserva che chi si era ammalato di peste poteva assistere caritatevolmente coloro che erano malati senza il rischio di ammalarsi una seconda volta

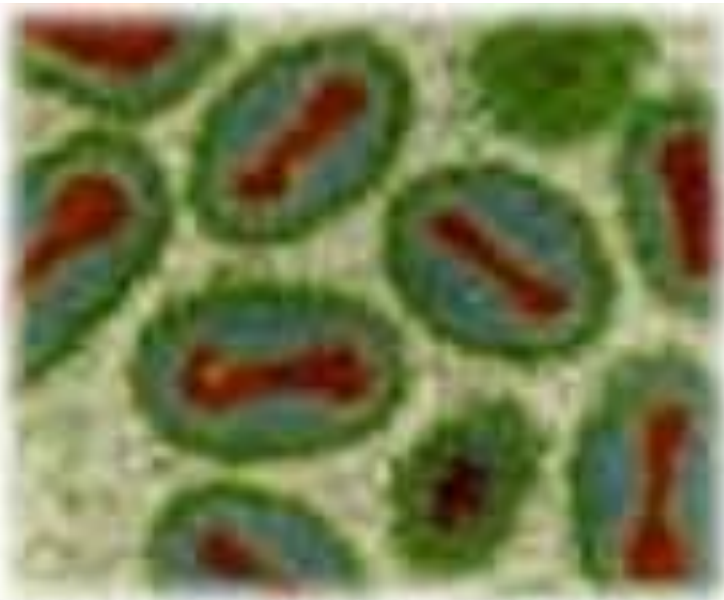


Fondatore dell'immunologia



Edward Jenner

1796, Inoculazione vaiolo vaccino conferiva protezione nei confronti del vaiolo umano



Al microscopio, il virus del vaiolo



OMS: 1979 vaiolo eradicato

Le osservazioni di Edward Jenner



Jenner si accorse che le donne addette alla mungitura, che frequentemente contraevano il vaiolo bovino, difficilmente venivano colpite da quello umano.

Edward Jenner -1796



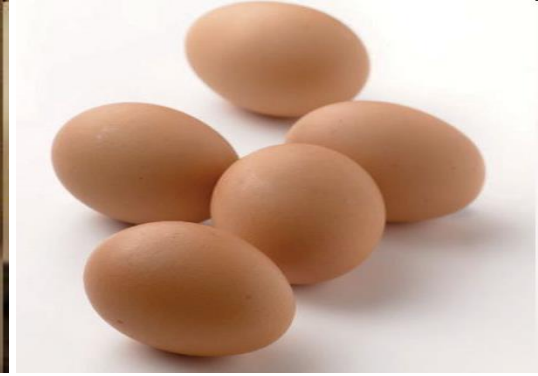
I vaccini



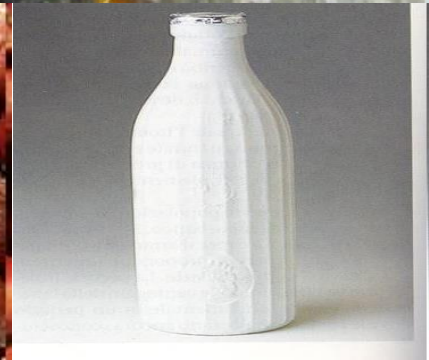
Le conoscenze accumulate dall'immunologia hanno permesso la prevenzione di molte malattie infettive, tramite le vaccinazioni

Risposta immunitaria

- 1) Riconoscimento
- 2) eliminazione



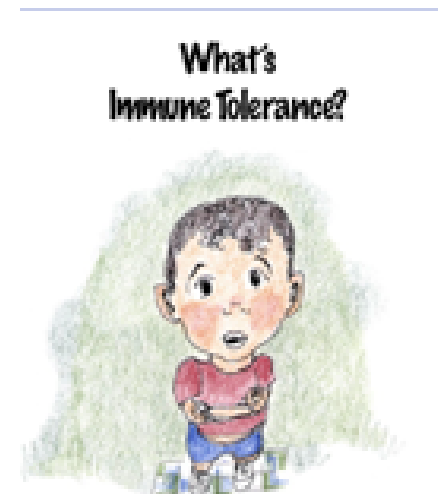
Cosa vede il SI



Il SI immunitario vede le molecole presenti nell'ambiente

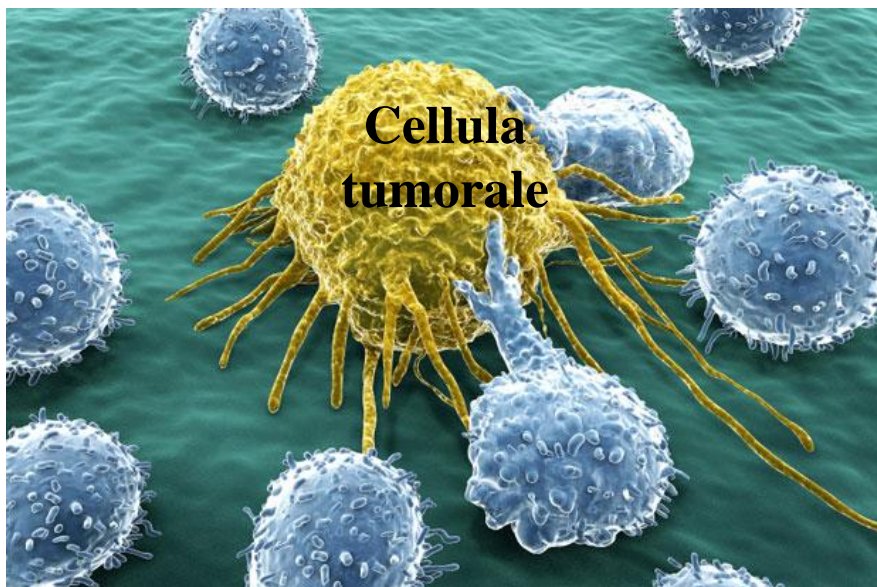
- Tutti noi viviamo in un ambiente ricchissimo di
- microrganismi: batteri, virus, funghi, protozoi. Molti di questi microbi sono innocui: possiamo convivere con loro senza disturbarci reciprocamente.
 - numerose sostanze innocue di origine alimentare o presenti nell'aria

Tolleranza immunologica verso gli Ag ambientali



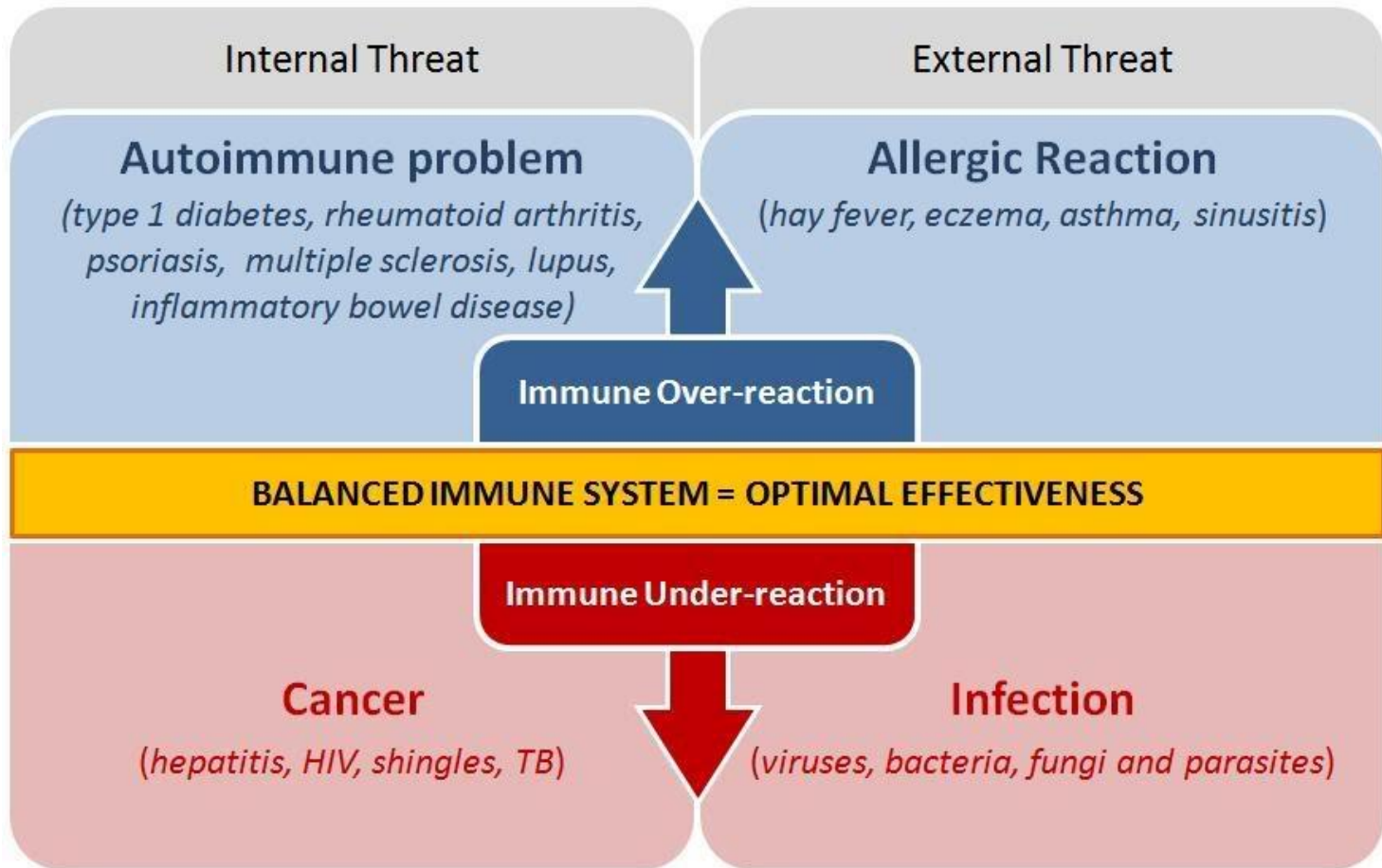
Il SI immunitario vede ma non attacca le molecole (antigeni) self (tolleranza immunologica)

le **molecole self** sono quelle che compongono l'organismo



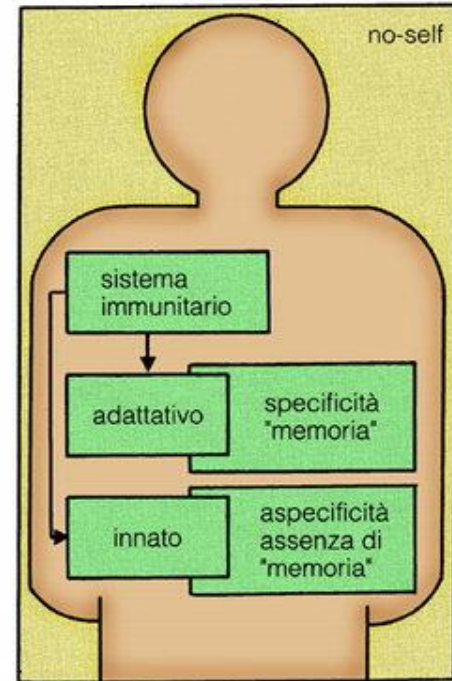
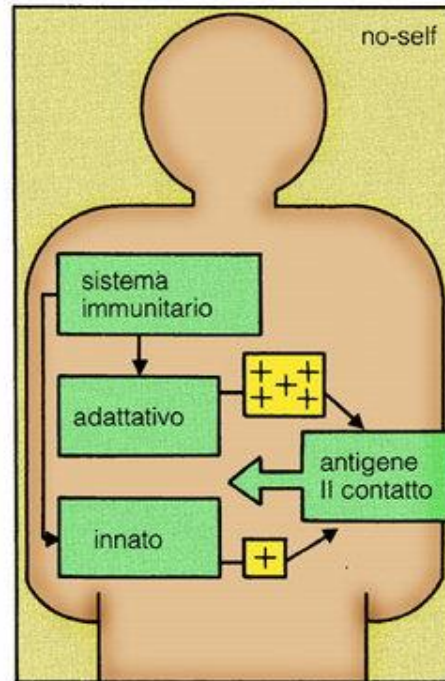
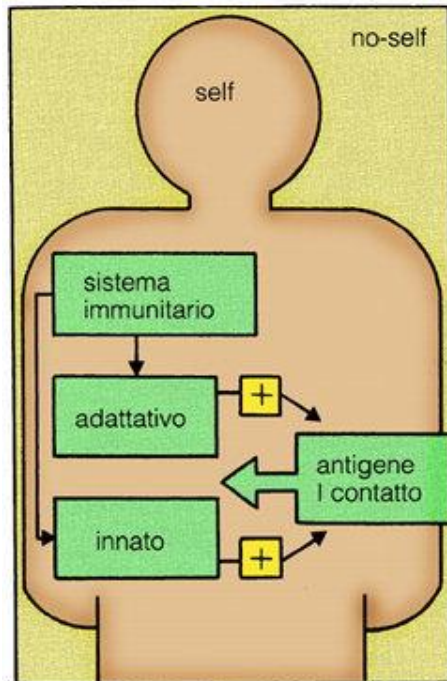
Il SI riconosce ed il self alterato
(Difesa contro i tumori)

A Balanced Immune System



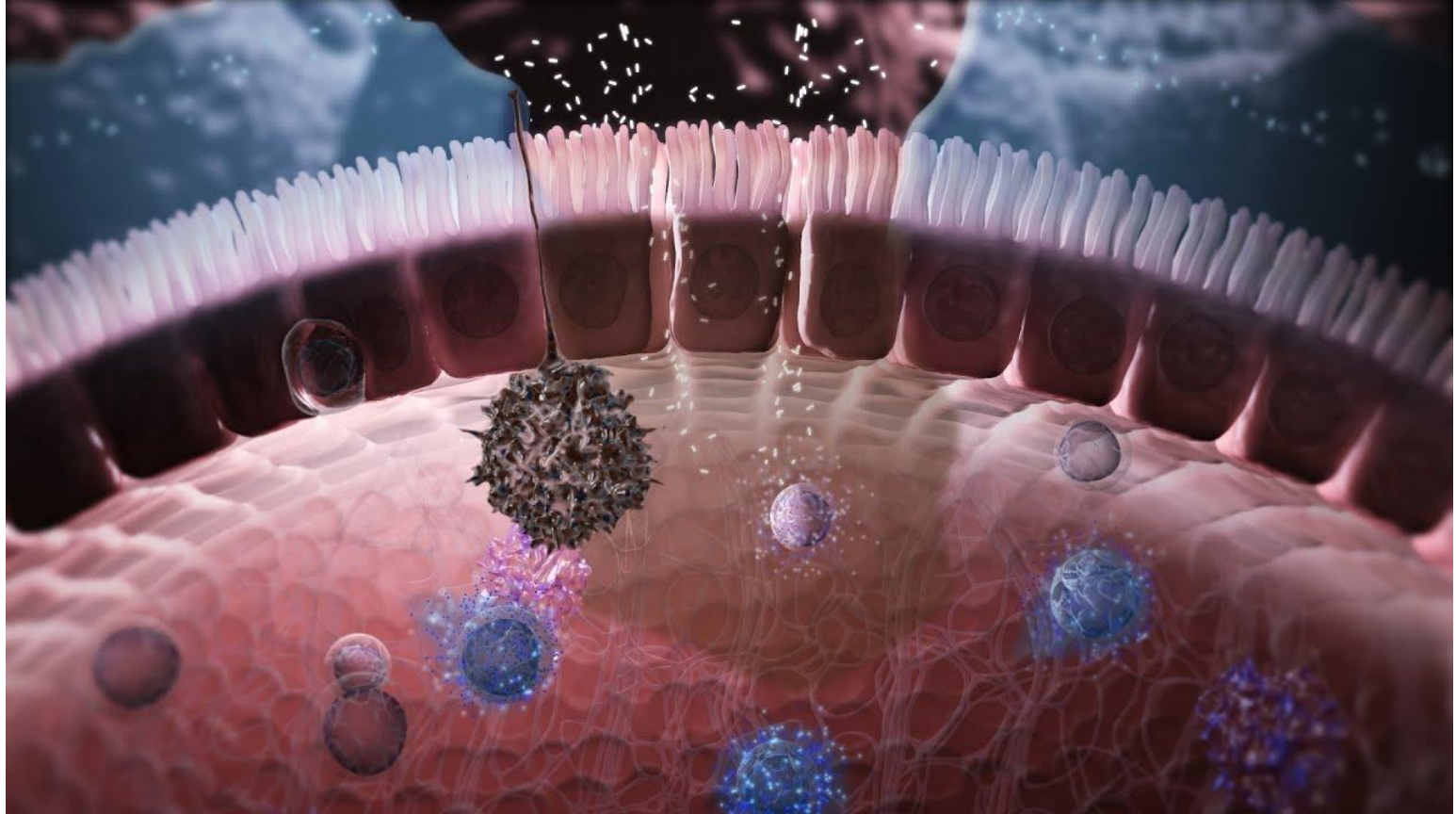
Risposta immunitaria

- 1) RI naturale (o innata o aspecifica)
- 2) RI acquisita (o adattativa o specifica)



Barriere

fisiche, chimiche e microbiologiche





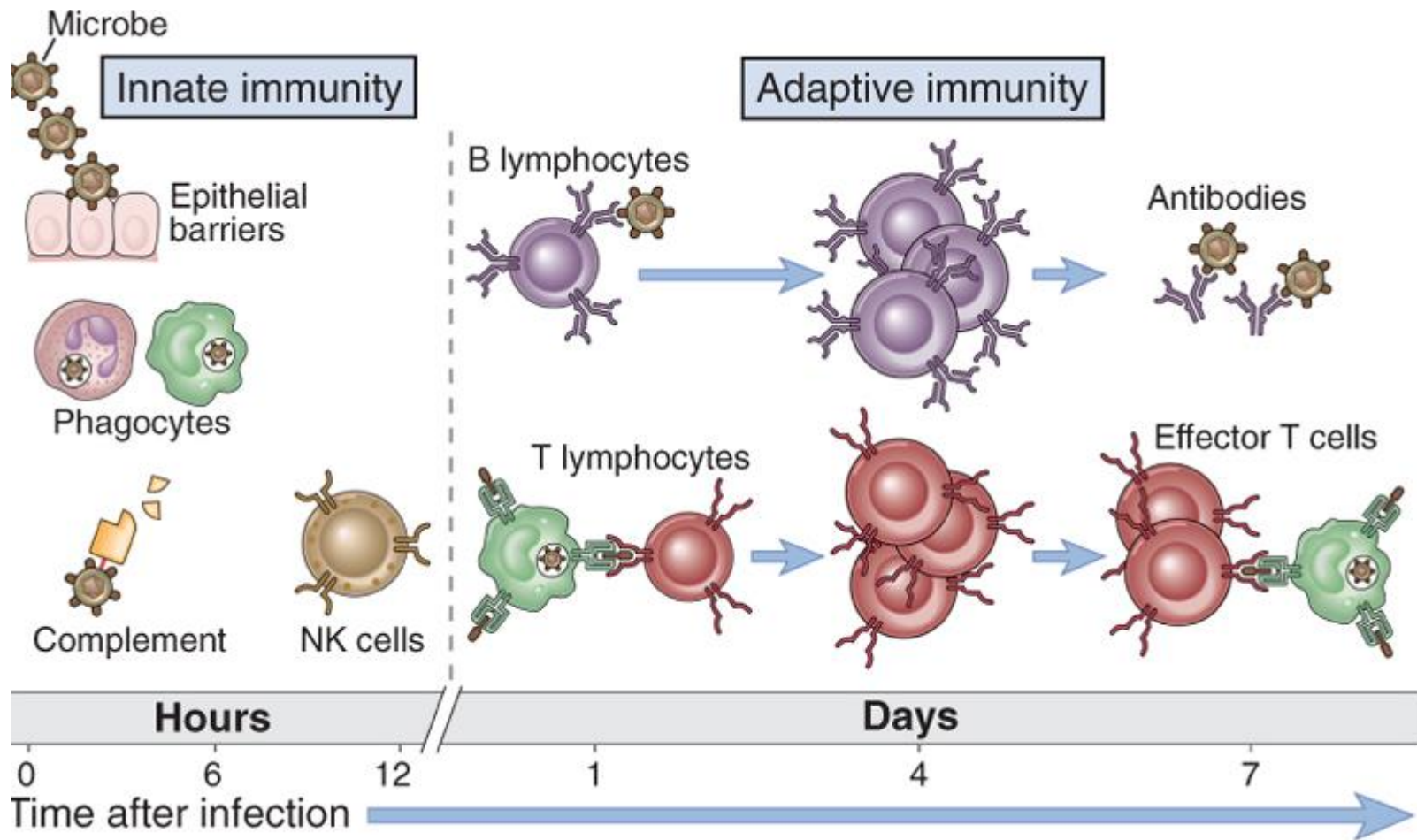
- Febbre
- starnuti
- Tosse
- infiammazione

**Risposta immunitaria
innata**

Innate Immunity



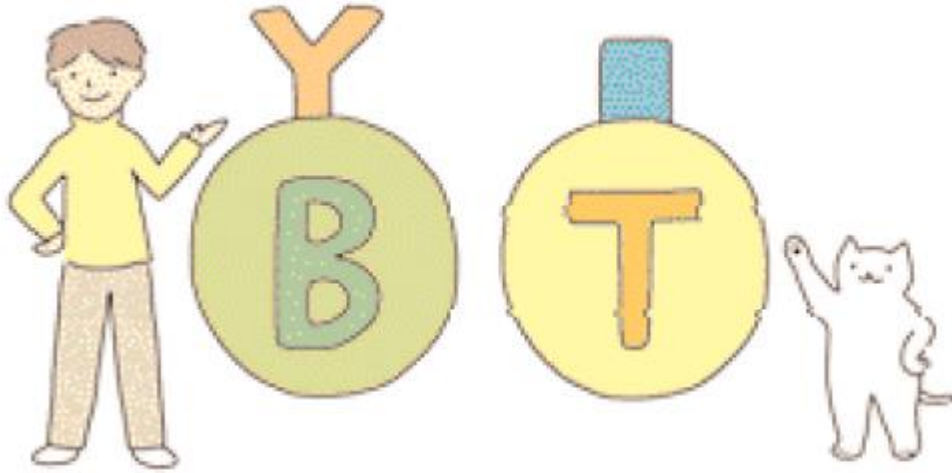
The two arms of the immune system: Innate and adaptive immunity



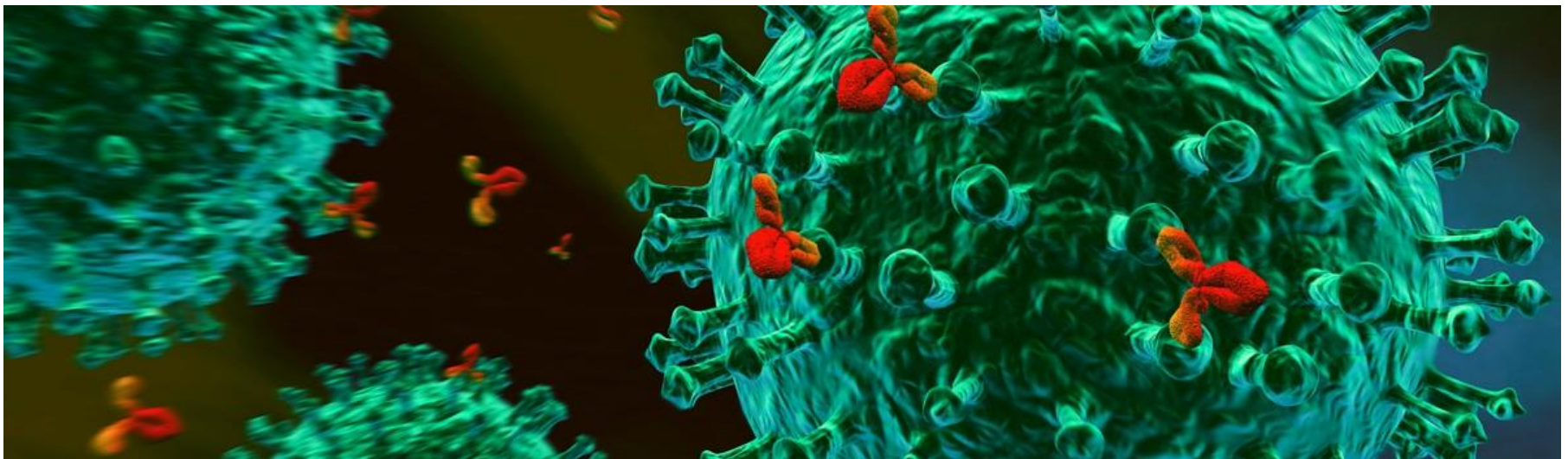
Adaptive Immunity



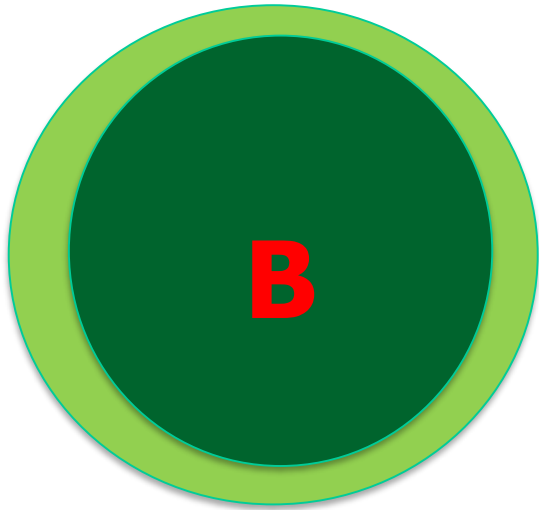
Immunità specifica



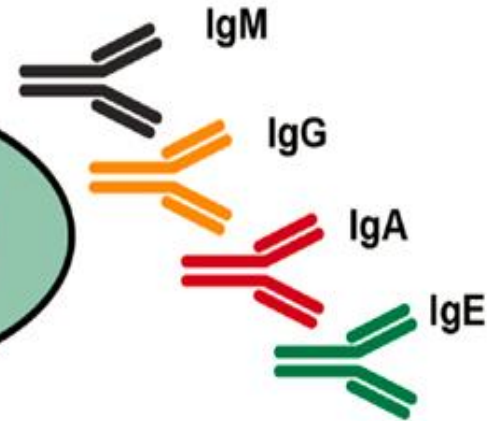
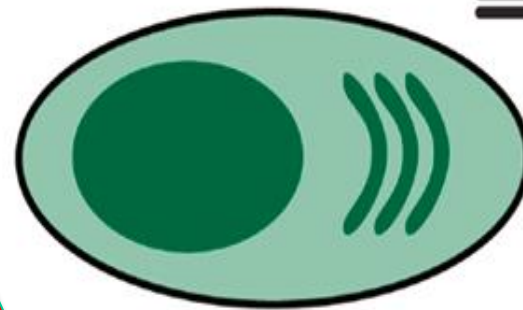
Antigene
immunogeno
o
tollerogeno



Gli anticorpi

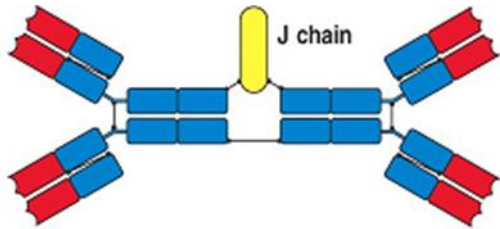


PLASMACELLULA

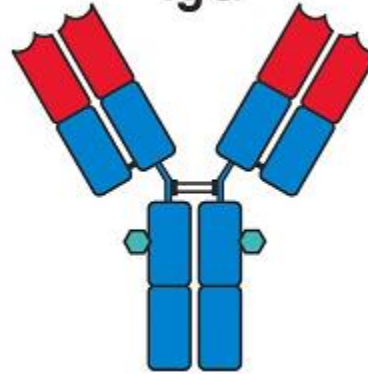


Gli anticorpi o immunoglobuline

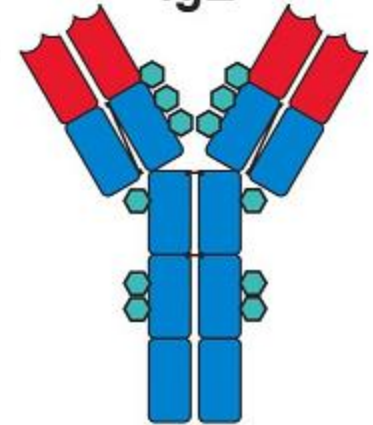
IgA



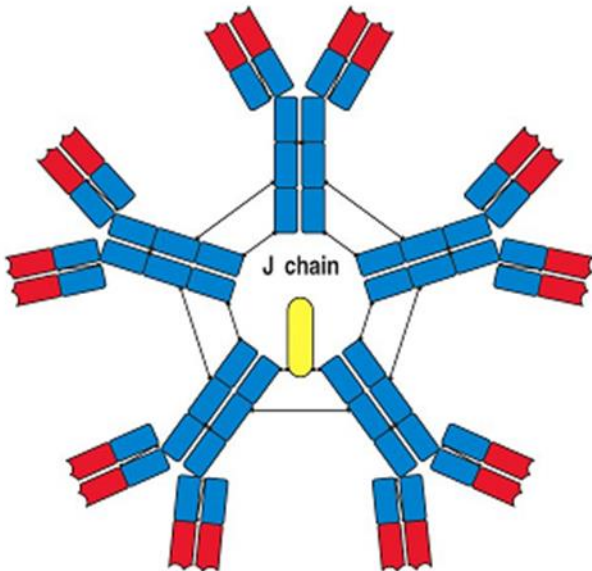
IgG



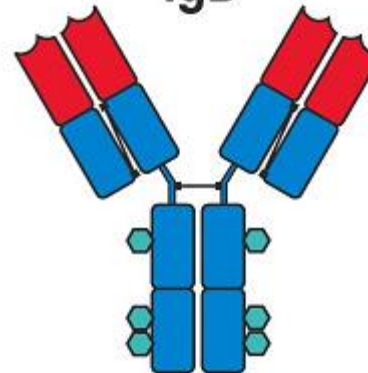
IgE



IgM



IgD



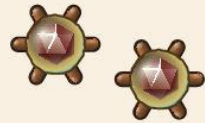
Immunità cellulare

Immunità umorale

Immunità cellulare

Microbo

Microbi extracellulari

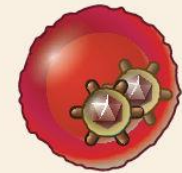


Microbi extracellulari



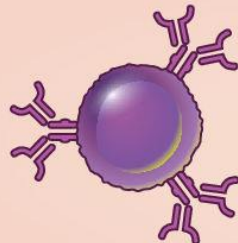
Microbi fagocitati che sopravvivono nei macrofagi

Microbi intracellulari (per esempio virus) che si replicano all'interno della cellula

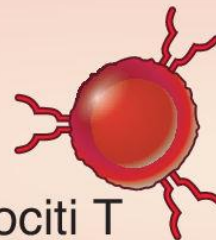


Linfociti responsivi

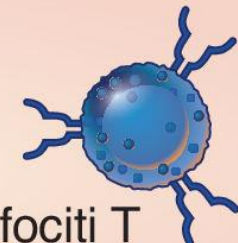
Linfociti B



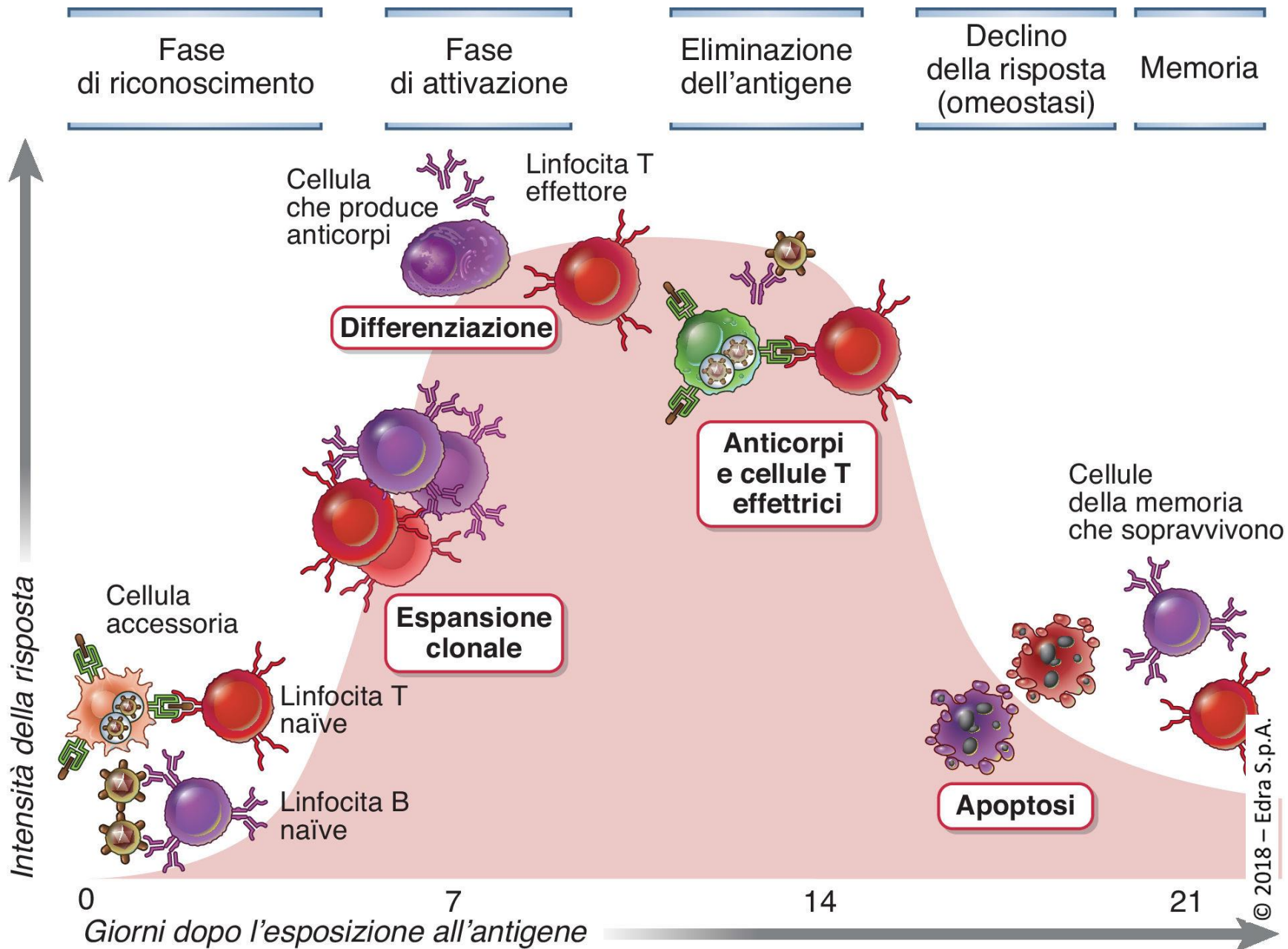
Linfociti T helper

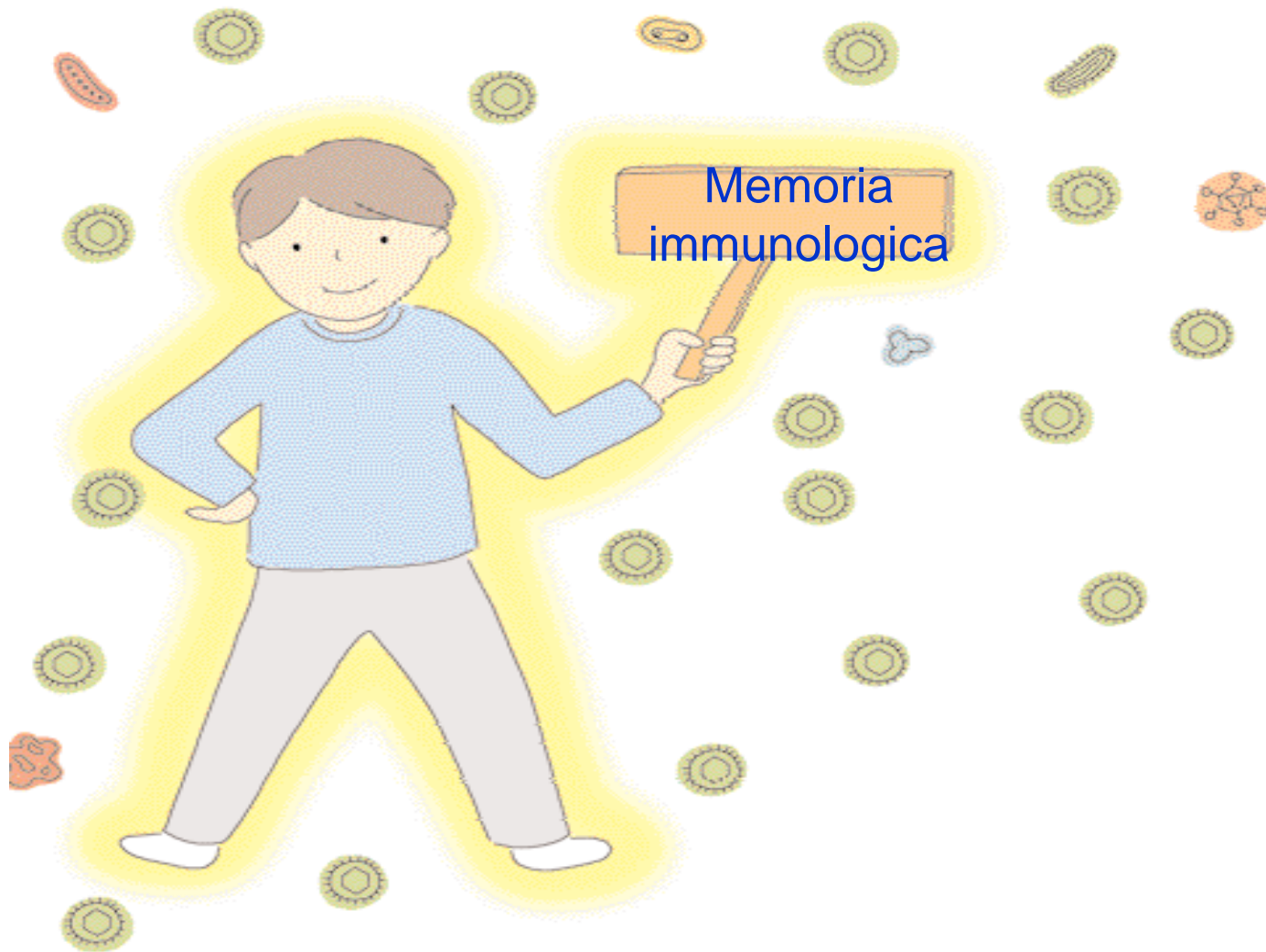


Linfociti T citotossici



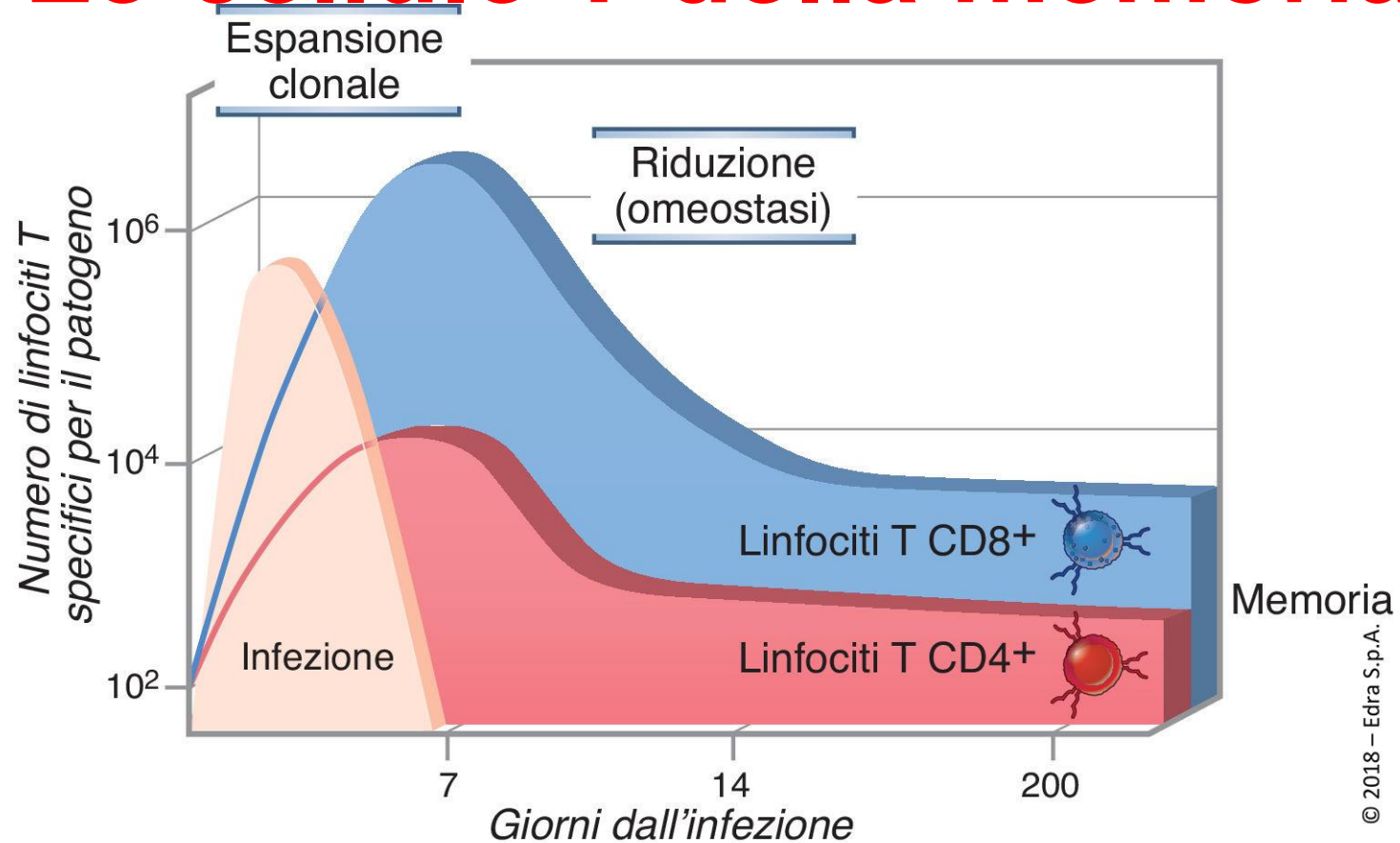
La risposta immunitaria specifica





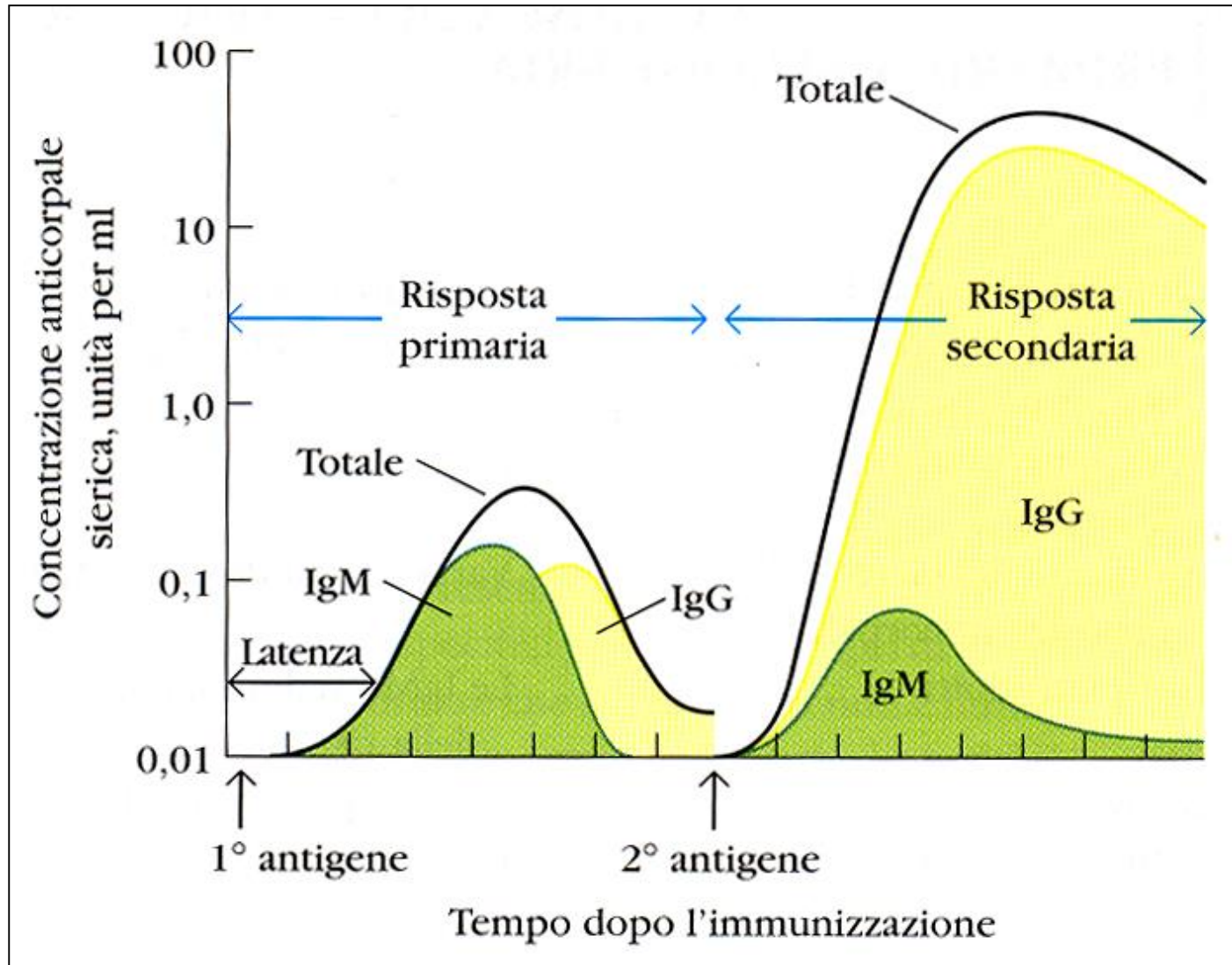
LINFOCITI T DELLA MEMORIA
LINFOCITI B DELLA MEMORIA
PLASMACELLE A LUNGA SOPRAVVIVENZA

Le cellule T della memoria



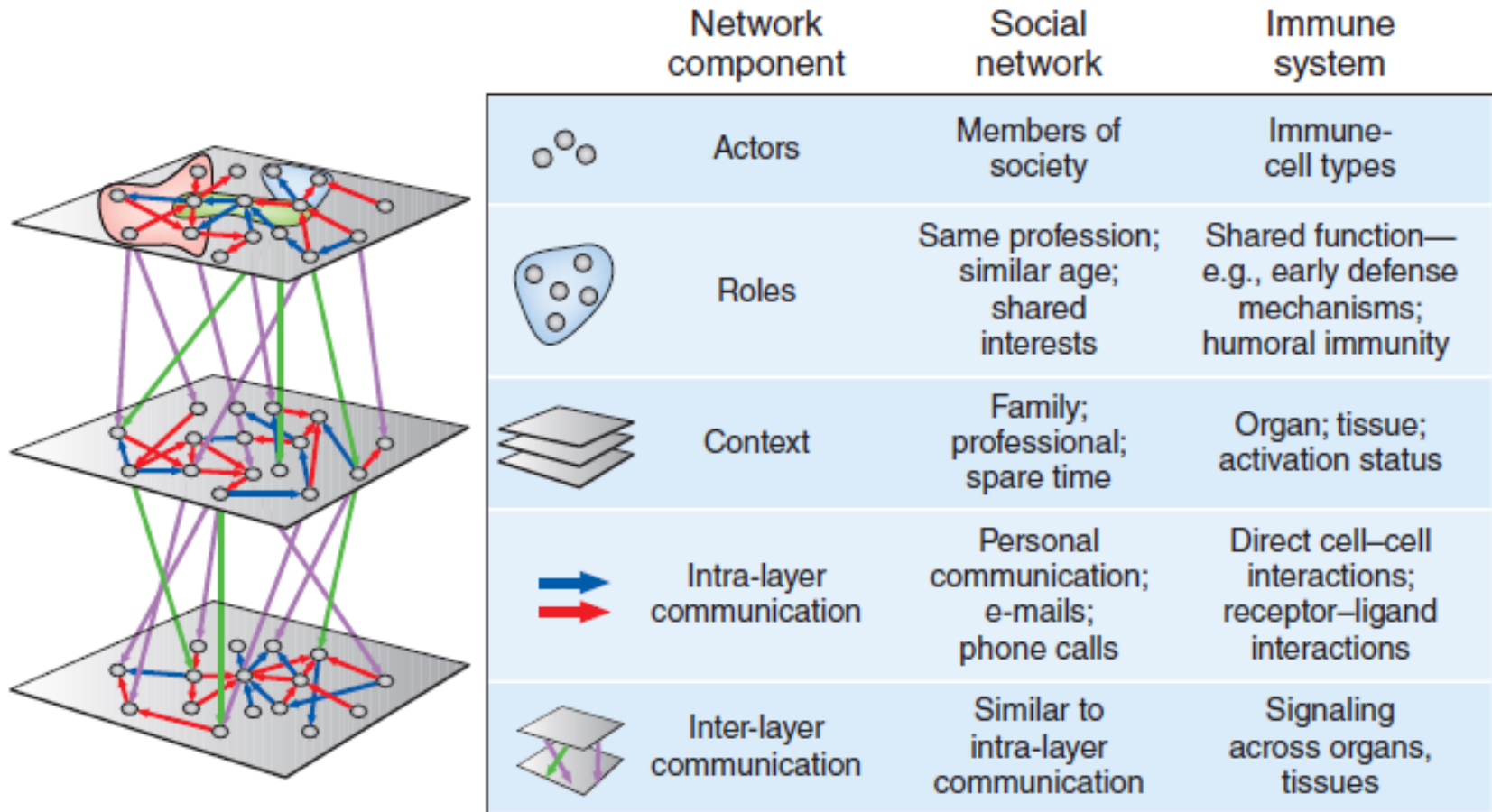
in un individuo di oltre 50 anni più della metà dei linfociti T circolanti sono linfociti della memoria

Cinetiche della risposta anticorpale

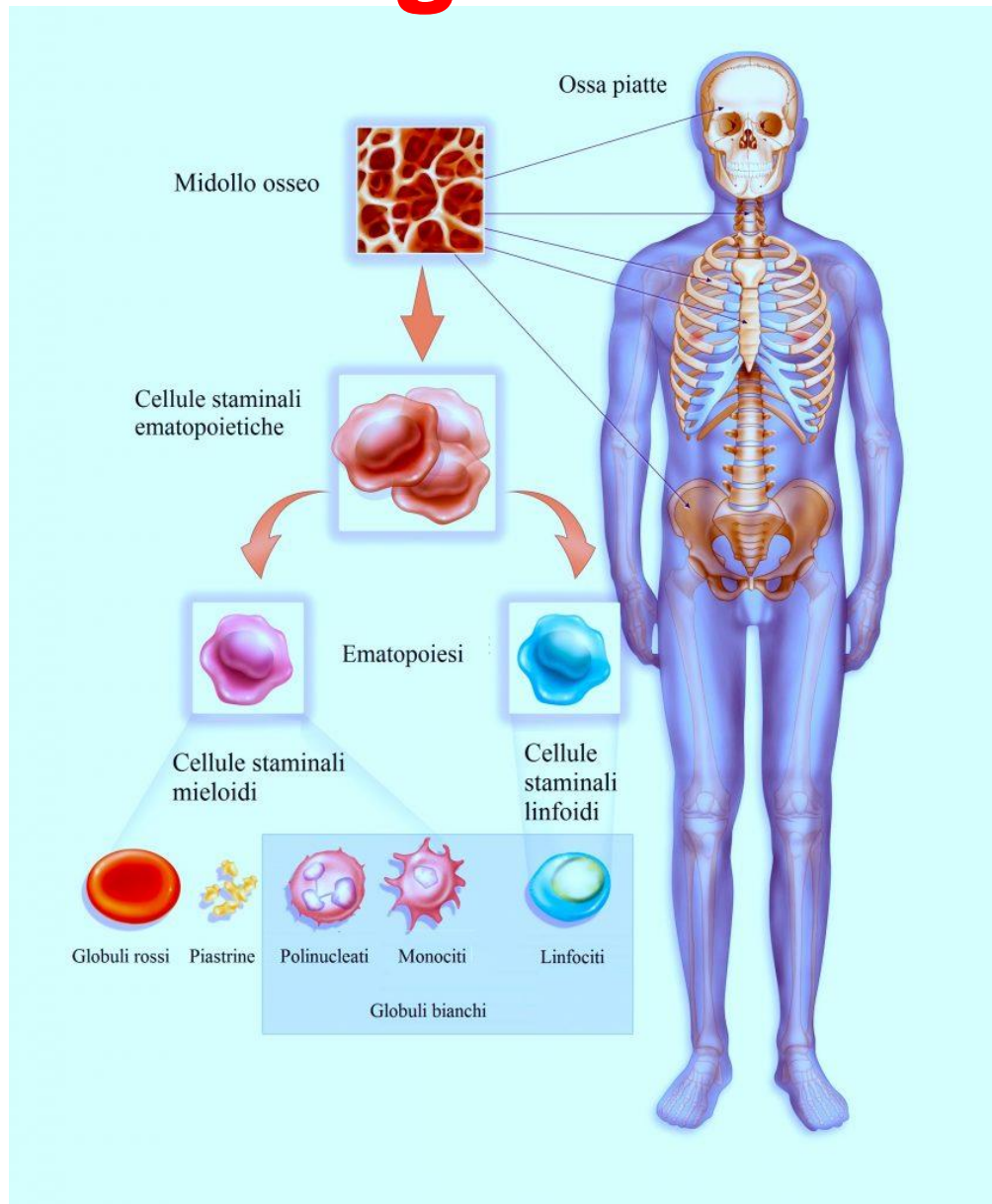


The immune system as a social network

NATURE IMMUNOLOGY VOLUME 18 NUMBER 5 MAY 2017



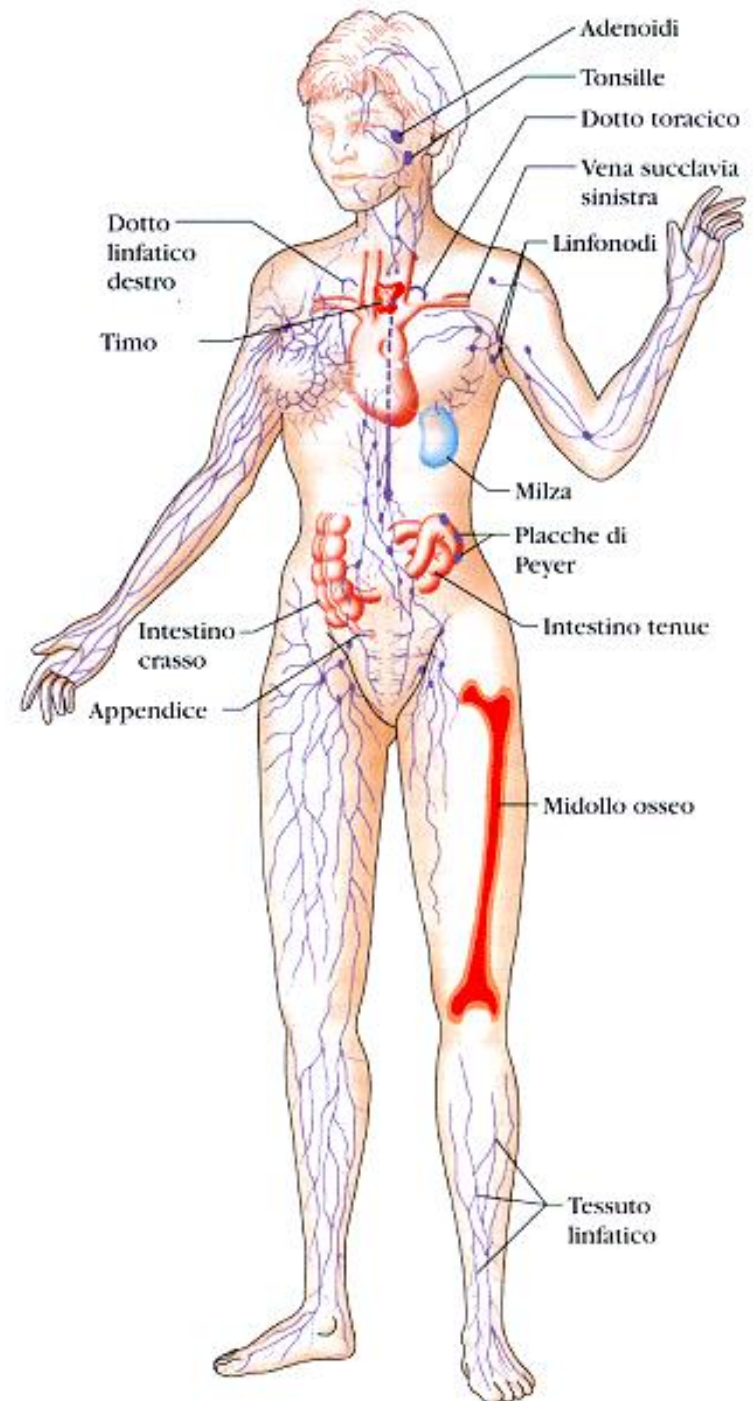
Organi linfoidi primari



Il midollo osseo contiene le cellule staminali ematopoietiche che daranno origine ai leucociti (globuli bianchi), eritrociti (globuli rossi) e trombociti (piastrine).

- **Organi linfoidi primari**
(midollo osseo e timo)

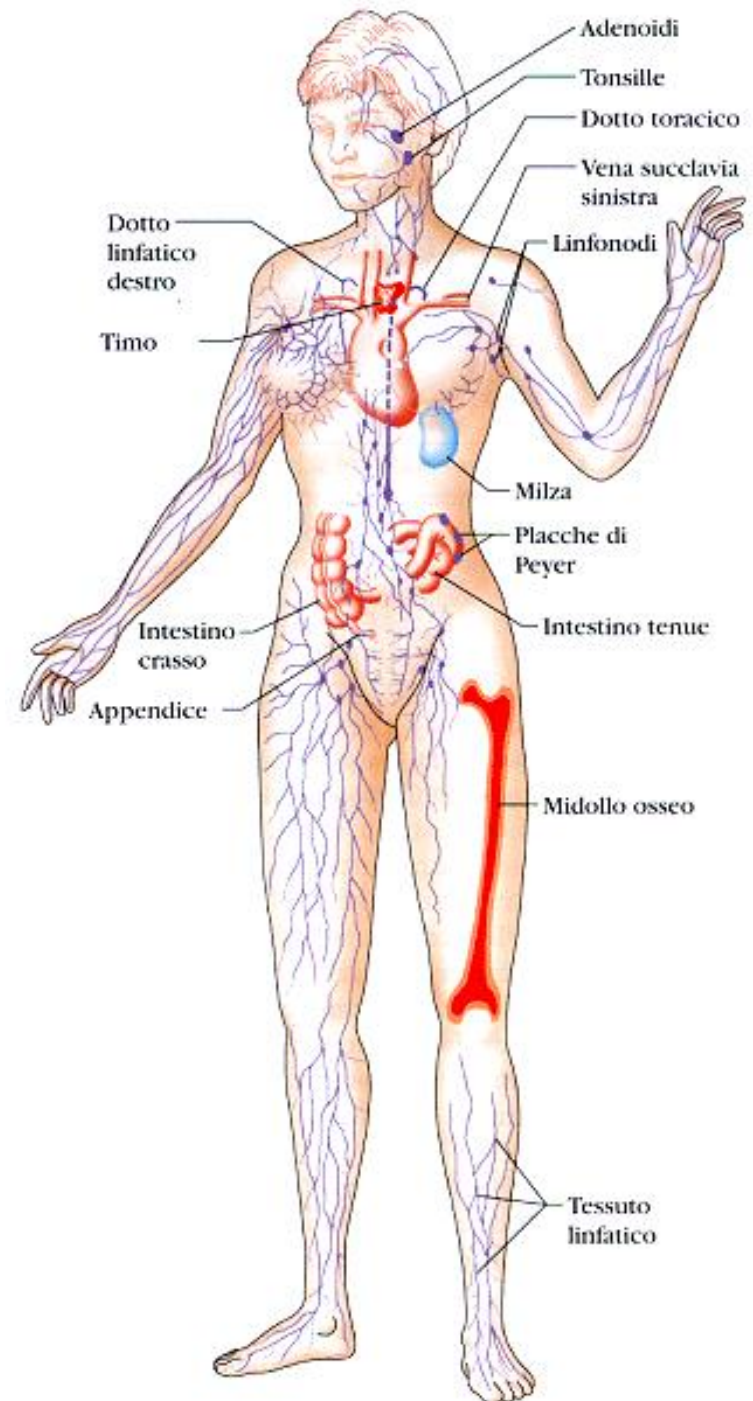
I linfociti acquisiscono la capacità di esprimere i recettori per l'antigene e raggiungono la maturità fenotipica e funzionale



- **Organi linfoidei secondari o periferici**

(linfonodi, milza, SI cutaneo, SI associato alle mucose, aggregati linfocitari)

I linfociti maturi incontrano l'antigene



Genetics and immune responses

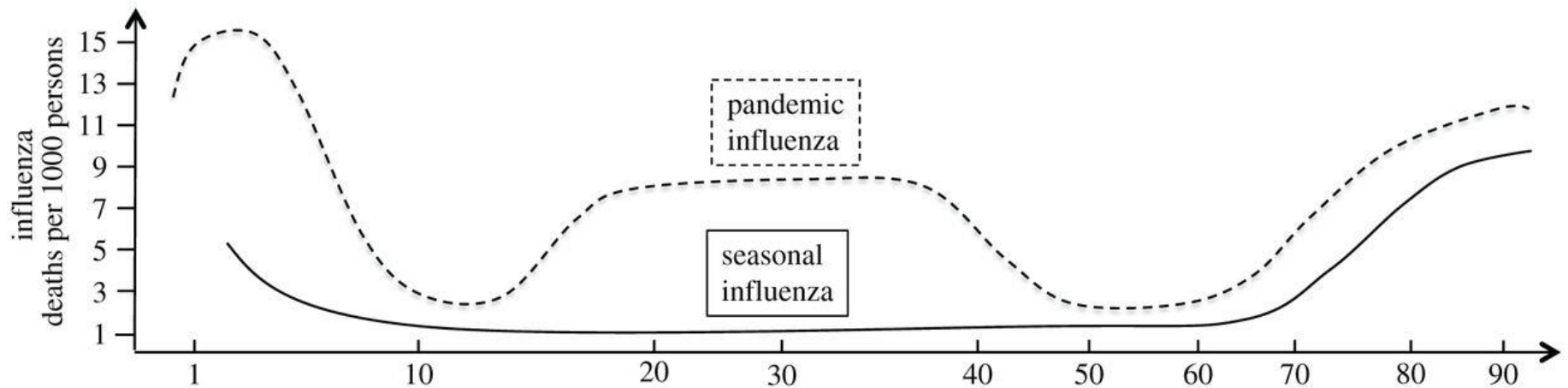


Come varia la suscettibilità alle infezioni nelle varie fasi della vita?

(a)



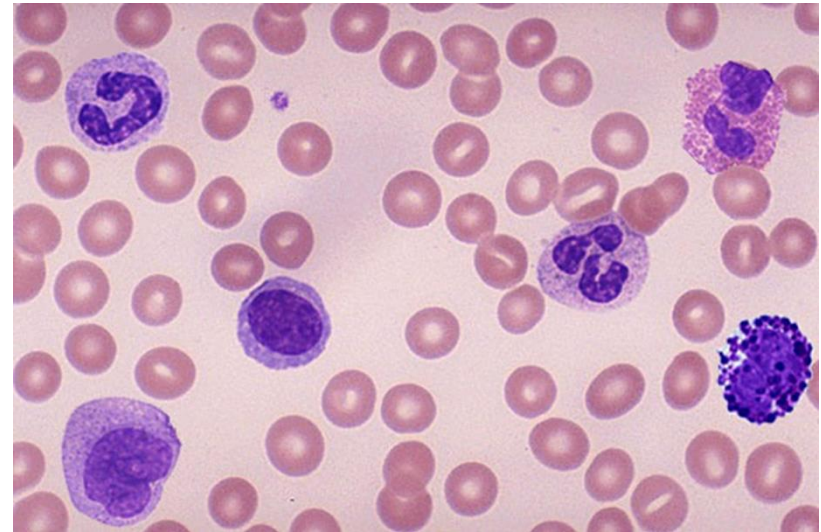
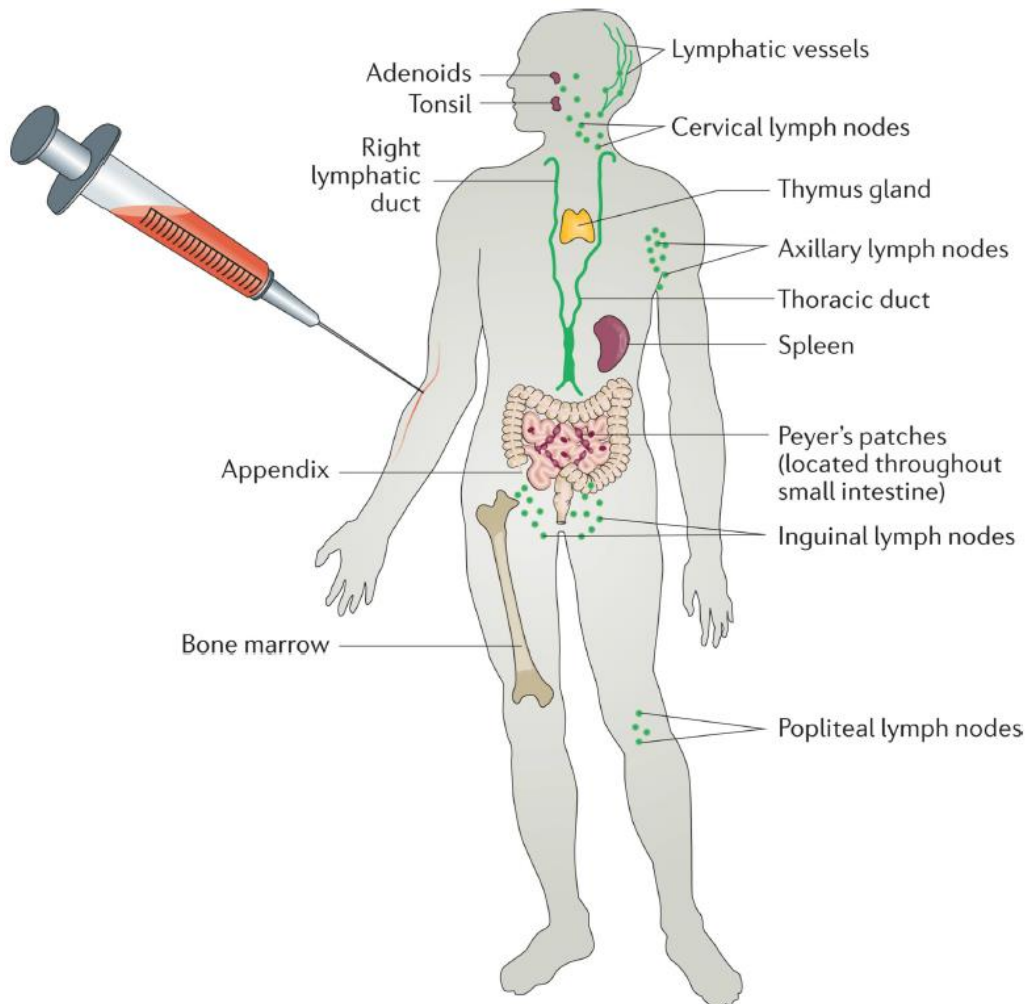
(b)



The blood as a window for global immune system analysis in humans

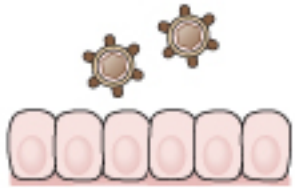
Brodin and Davis

Page 18



Componenti della risposta immunitaria

Le barriere epiteliali



Barriere anatomiche:

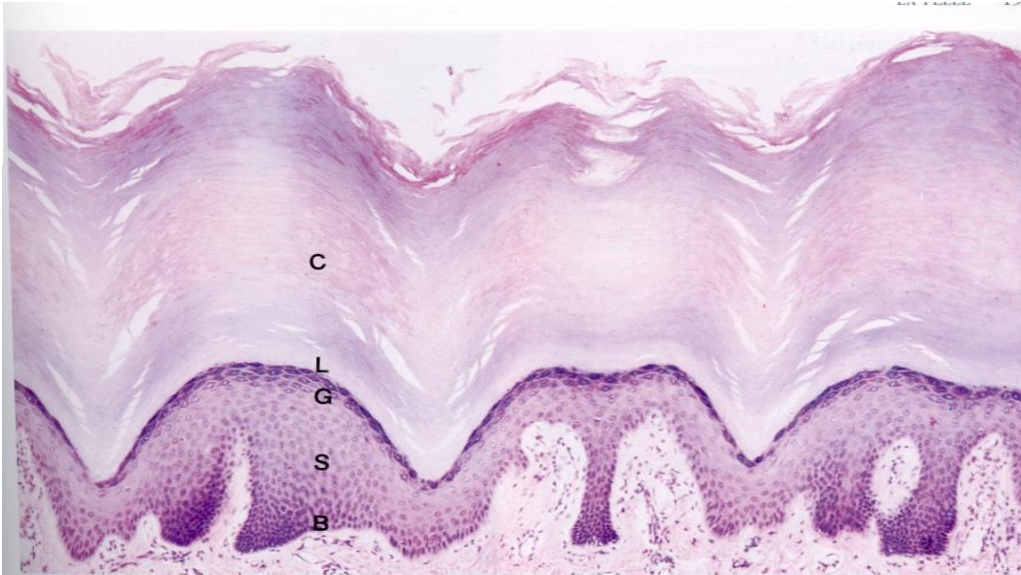


Fig. 9.2 Epidermide (cuscinetto digitale)
(EE × 104)

Questa sezione di pelle piuttosto spessa, presa dallo stesso preparato della Figura 9.1, mostra le caratteristiche generali dell'epidermide. Le cellule prodotte dalle mitosi, che hanno luogo nello strato germinale adiacente al derma, vanno incontro a modificazioni correlate con la produzione di cheratina. Lo strato più esterno cheratinizzato desquama e viene rimpiazzato dal movimento e dalla maturazione progressiva delle cellule dello strato germinativo. La frequenza delle mitosi nello strato germinativo è uguale alla velocità di desquamazione della cheratina dello strato esterno; il processo di maturazione di una cellula basale fino alla desquamazione richiede circa 27 giorni, nell'uomo.

Le fasi di questo processo dinamico sono rappresentate nei cinque strati morfologici:

1. Lo strato germinativo o strato basale B è lo strato

germinativo dell'epidermide. Talvolta è anche denominato strato malpighiano.

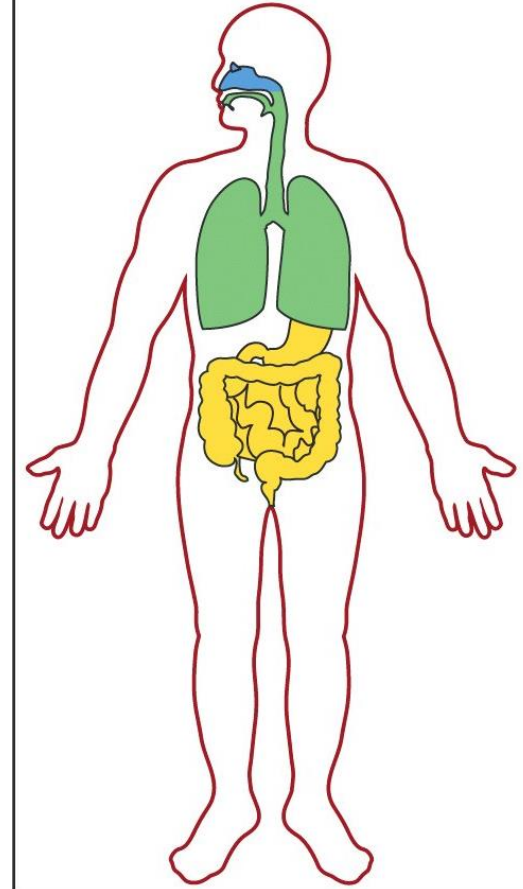
2. Lo strato spinoso o strato delle cellule spinose S, così denominato per l'aspetto spinoso delle cellule ad alto ingrandimento (vedi Figura 9.4); esso contiene cellule in crescita, che iniziano a sintetizzare cheratina.

3. Lo strato granuloso o strato dei granuli G è caratterizzato dalla presenza, all'interno delle cellule, di granuli che contribuiscono al processo di cheratinizzazione.

4. Lo strato lucido L è presente solamente nella pelle molto spessa, e appare come uno strato omogeneo tra lo strato granuloso e quello cheratinizzato.

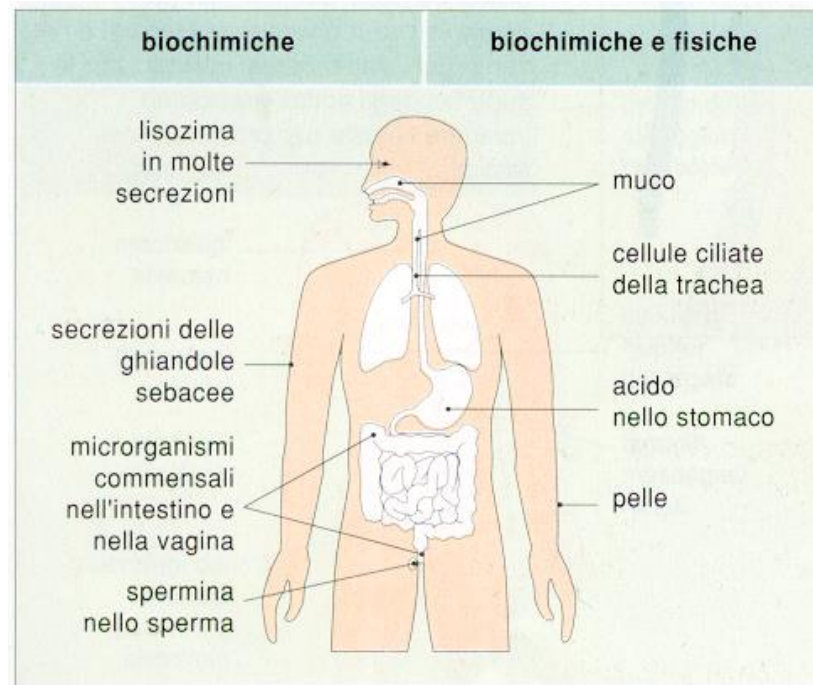
5. Lo strato corneo o strato corneificato C è formato da resti di cellule, appiattiti, fusi, composti principalmente dalla proteina fibrosa cheratina.

Intrinsic epithelial barriers to infection



Membrane mucose

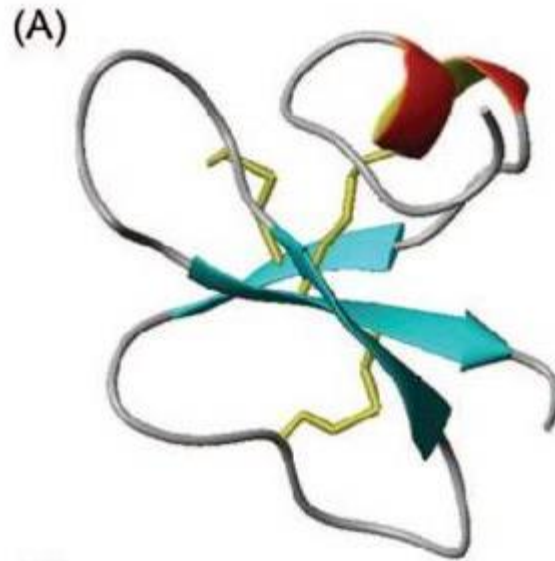
- Apparato digerente
- Apparato respiratorio
- Apparato urogenitale



Barriere epiteliali intrinseche contro le infezioni

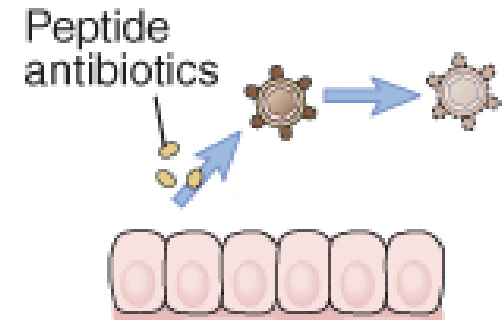
Meccaniche	<p>Cellule epiteliali unite dalle "giunzioni strette"</p> <p>Flusso longitudinale di aria o liquido alle superfici dell'epitelio</p> <p>Movimento del muco mediante le ciglia</p>
Chimiche	<p>Acidi grassi (pelle)</p> <p>Enzimi: lisozioma (saliva, sudore, lacrime), pepsina (tratto digerente)</p> <p>Basso pH (stomaco)</p> <p>Peptidi antibatterici; defensine (pelle, tratto digerente), criptidine (intestino)</p>
Microbiologiche	<p>La flora normale compete per i nutrienti e per l'attacco all'epitelio e può produrre sostanze antibatteriche</p>

Defensine



- Peptidi ricchi di cisteina costituiti da 29-34 aa con 3 ponti disolfuro intracatena.
- A seconda della posizione di questi ponti disolfuro e pertanto in base all'omologia della loro sequenza aa e alla struttura tridimensionale si possono distinguere
 - **α -defensine, β -defensine, ϕ -defensine**

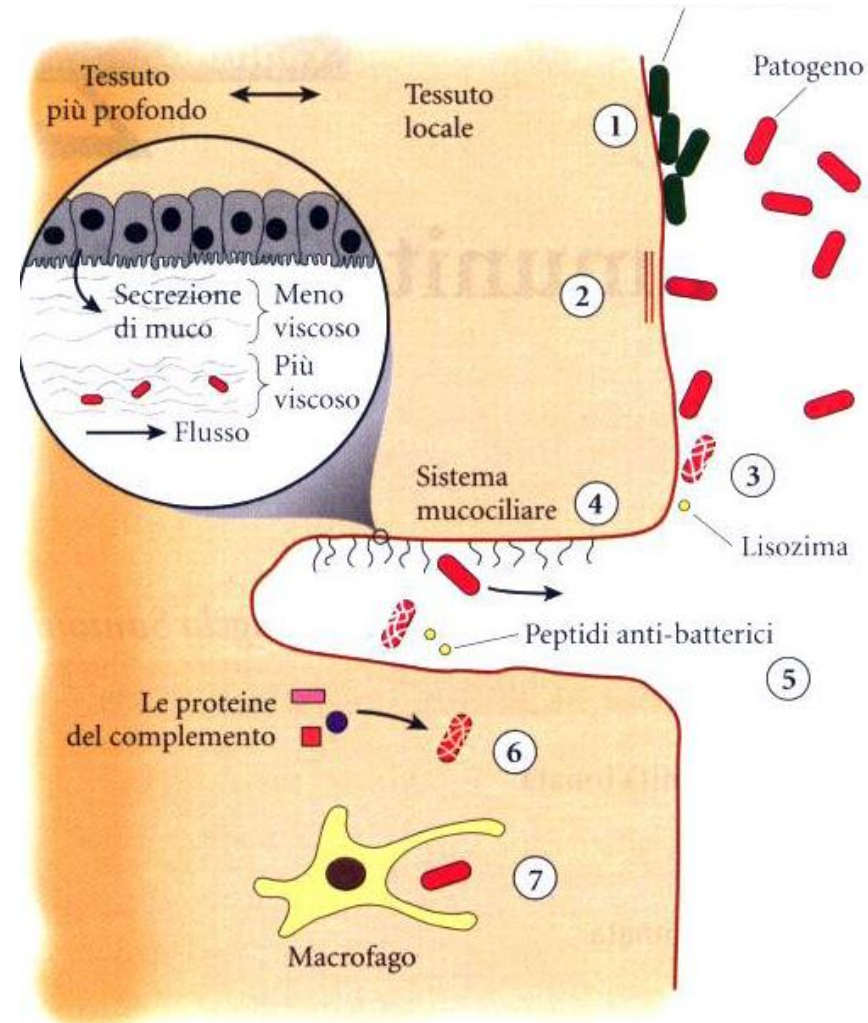
Defensine



- Antibiotici ad ampio spettro
- Capaci di inserirsi nel doppio strato di fosfolipidi alterando l'equilibrio osmotico del microorganismo e portandolo a morte.
- Virus dotati di mantello, batteri Gram-, ma esistono anche peptidi capaci di agire su peptidoglicano dei Gram+

Defensine

- Prodotte dalle cellule epiteliali delle mucose e dai leucociti
- TNF e IL-1 aumentano la sintesi
- Sono sintetizzate come precursori inattivi contenenti una sequenza peptidica che inattiva la funzione proteolitica. L'attivazione avviene ad opera di una proteasi che taglia questa sequenza

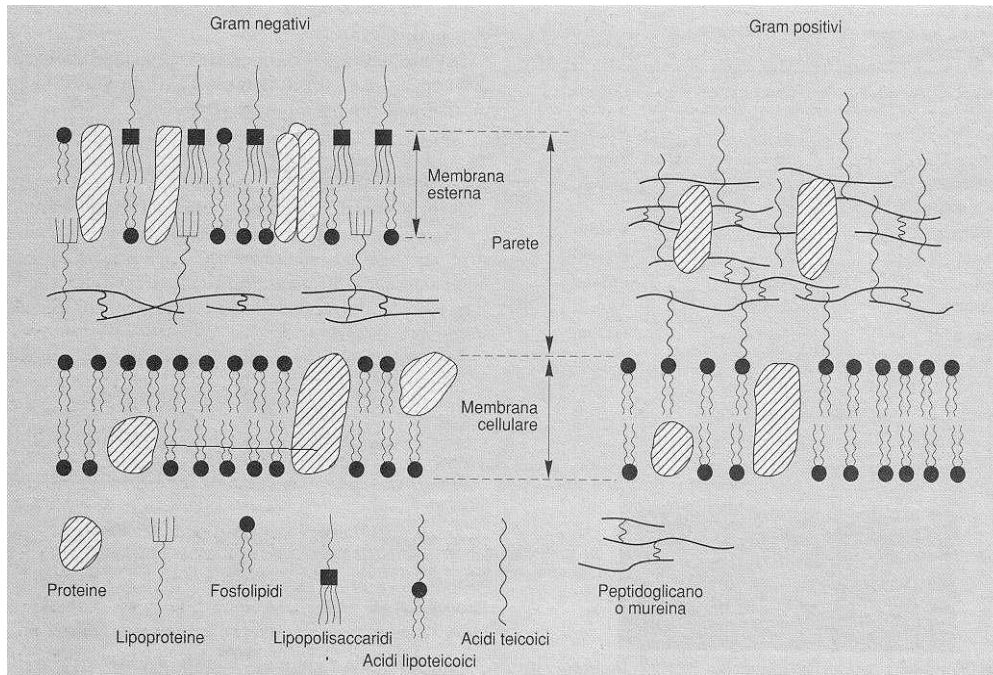


Cellule di Paneth
criptidine

LISOZIMA

- Il lisozima è un enzima presente in tessuti animali dotato di attività battericida.
- È abbondantemente presente in numerose secrezioni animali e umane come le lacrime e nella saliva. Si trova in concentrazioni elevate anche nell'albume d'uovo.
- Il lisozima, legandosi alla superficie batterica, ne riduce la carica elettrica negativa superficiale, rendendo più facile la fagocitosi del batterio

Rappresentazione schematica della parete dei batteri Gram positivi e negativi



- L'enzima agisce attaccando i **peptidoglicani**, che costituiscono la membrana esterna del batterio, e idrolizzando il legame che connette l'acido **N-acetilmuramico** col quarto atomo di carbonio dell'**N-acetilglucosamina**.

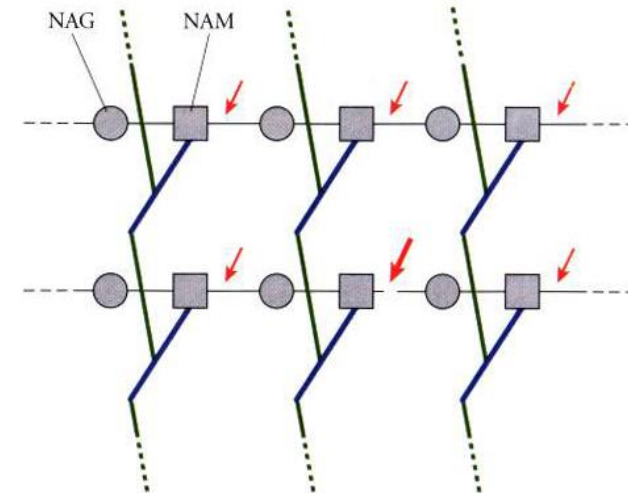


Figura 2.3 Disegno schematico del peptidoglicano della parete cellulare dei batteri. Le linee orizzontali rappresentano l'alternarsi di molecole di N-acetilglucosammina (NAG) (cerchi) e di acido N-acetilmuramico (NAM) (quadrati). Le linee blu e verdi rappresentano i ponti peptidici che uniscono i copolimeri NAG-NAM in una matrice tridimensionale. Le frecce rosse rappresentano i potenziali siti bersaglio del clivaggio del peptidoglicano ad opera del lisozima. Le frecce rosse più marcate mostrano dove il lisozima ha clivato la struttura del copolimero NAG-NAM.

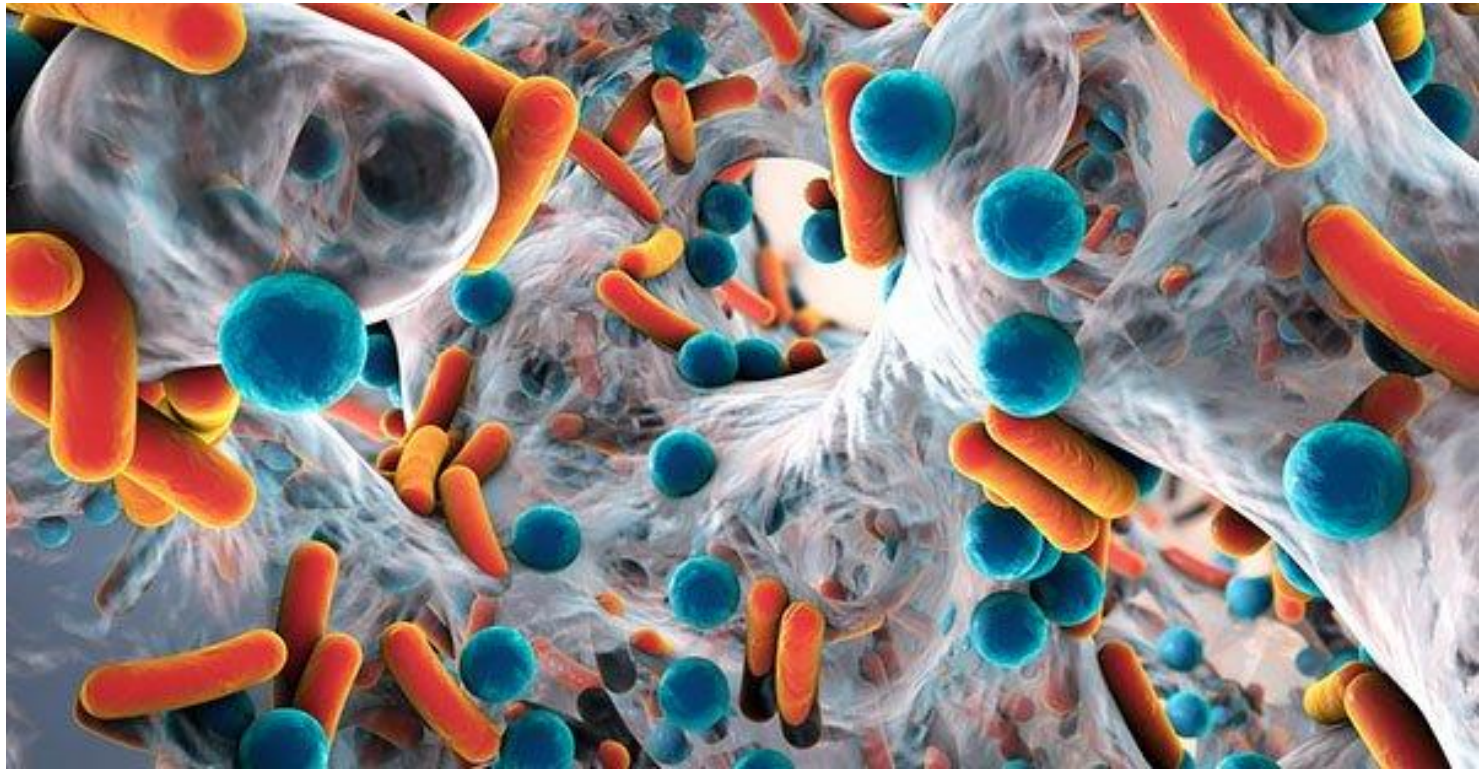
Lattoferrina

Lega Fe^{3+} → limita disponibilità Fe
Immunità nutrizionale

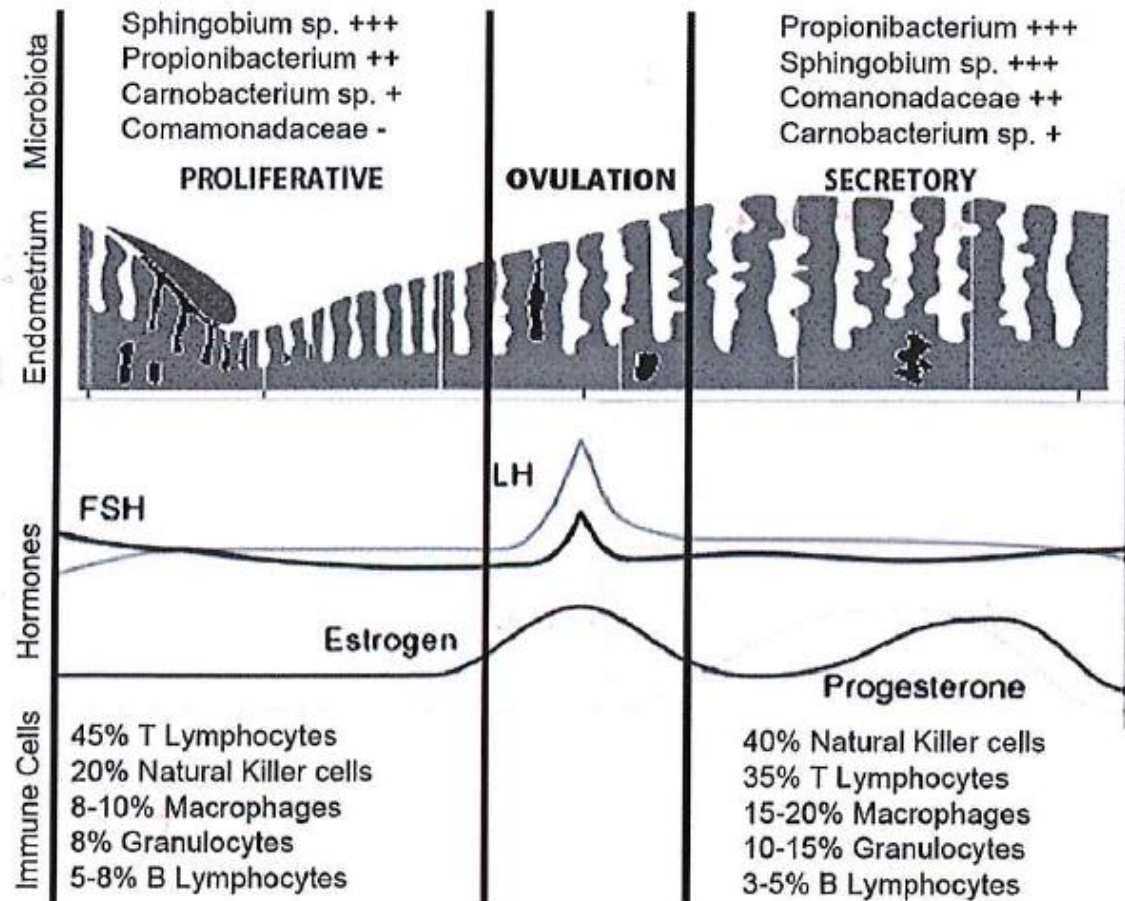
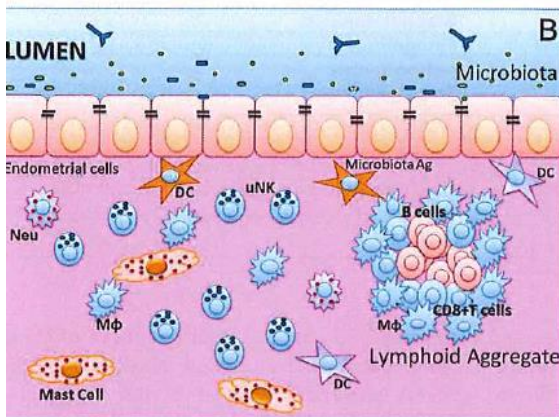
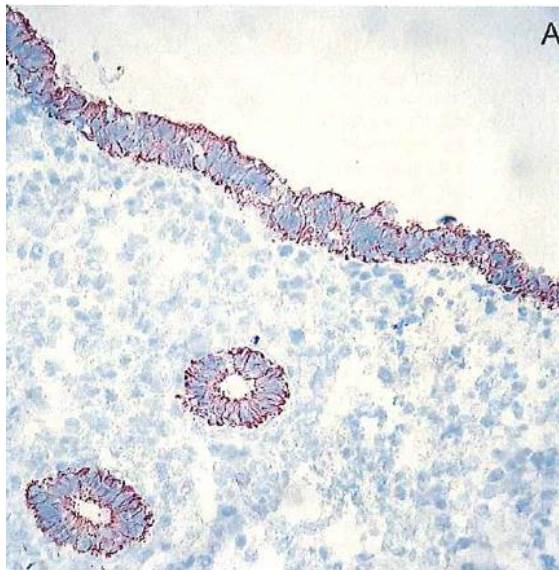
Il ferro viene usato

- **come cofattore nelle reazioni enzimatiche**
- **per trasporto di proteine**
- **per la regolazione di alcuni fattori trascrizionali**

Il microbiota



Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm



Sistema immunitario

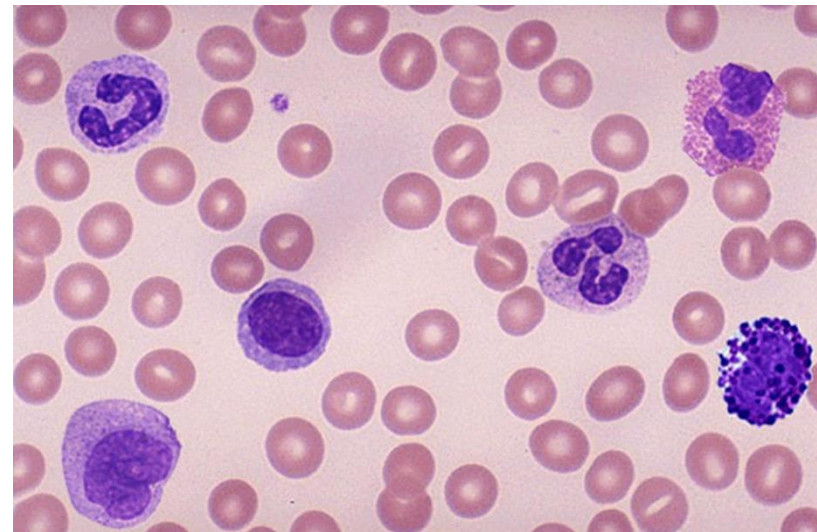
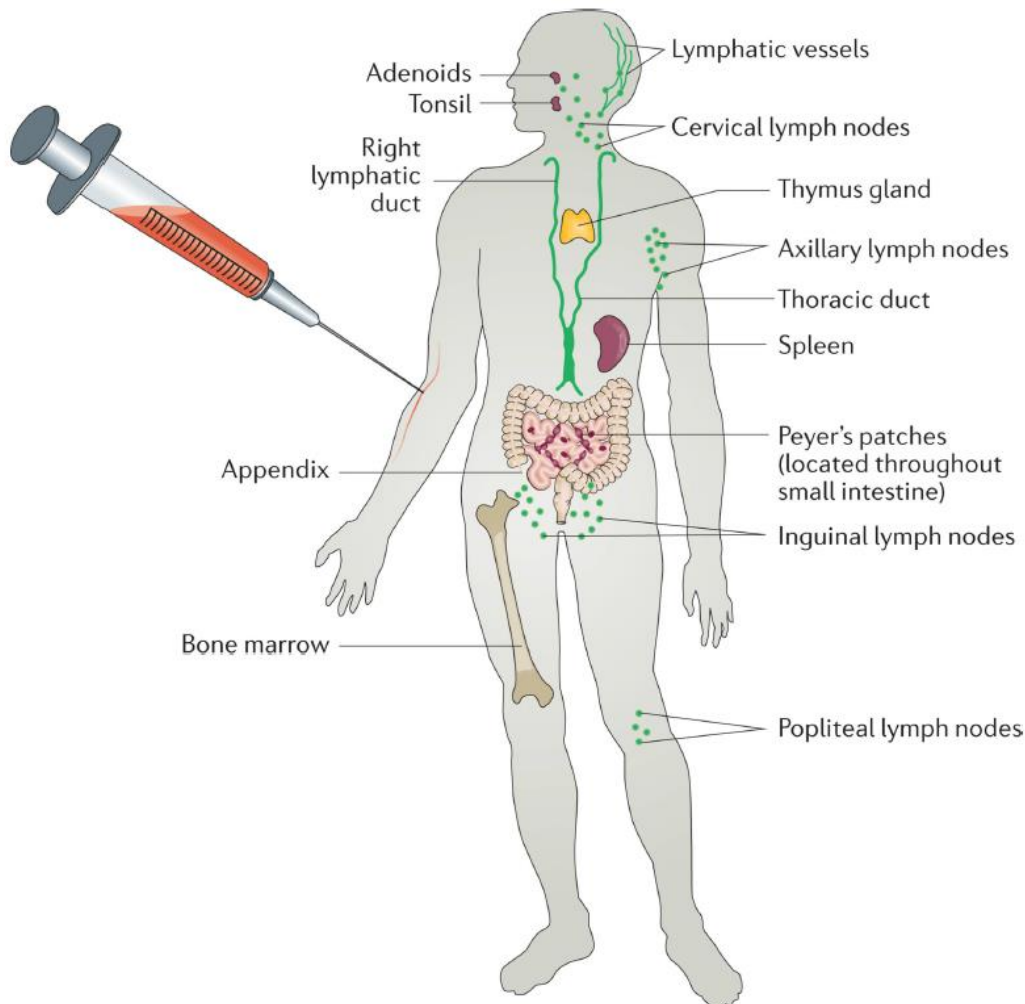
Molecole, cellule, tessuti ed organi
che
mediano questa protezione

Immunità innata	Immunità acquisita	
Sistema del complemento	anticorpi	Componente umorale
Neutrofili Eosinofili Basofili Monociti- <i>macrofagi</i> Cellule NK <i>mastociti</i> <i>Cellule dendritiche</i>	Linfociti T Linfociti B	Componente cellulare

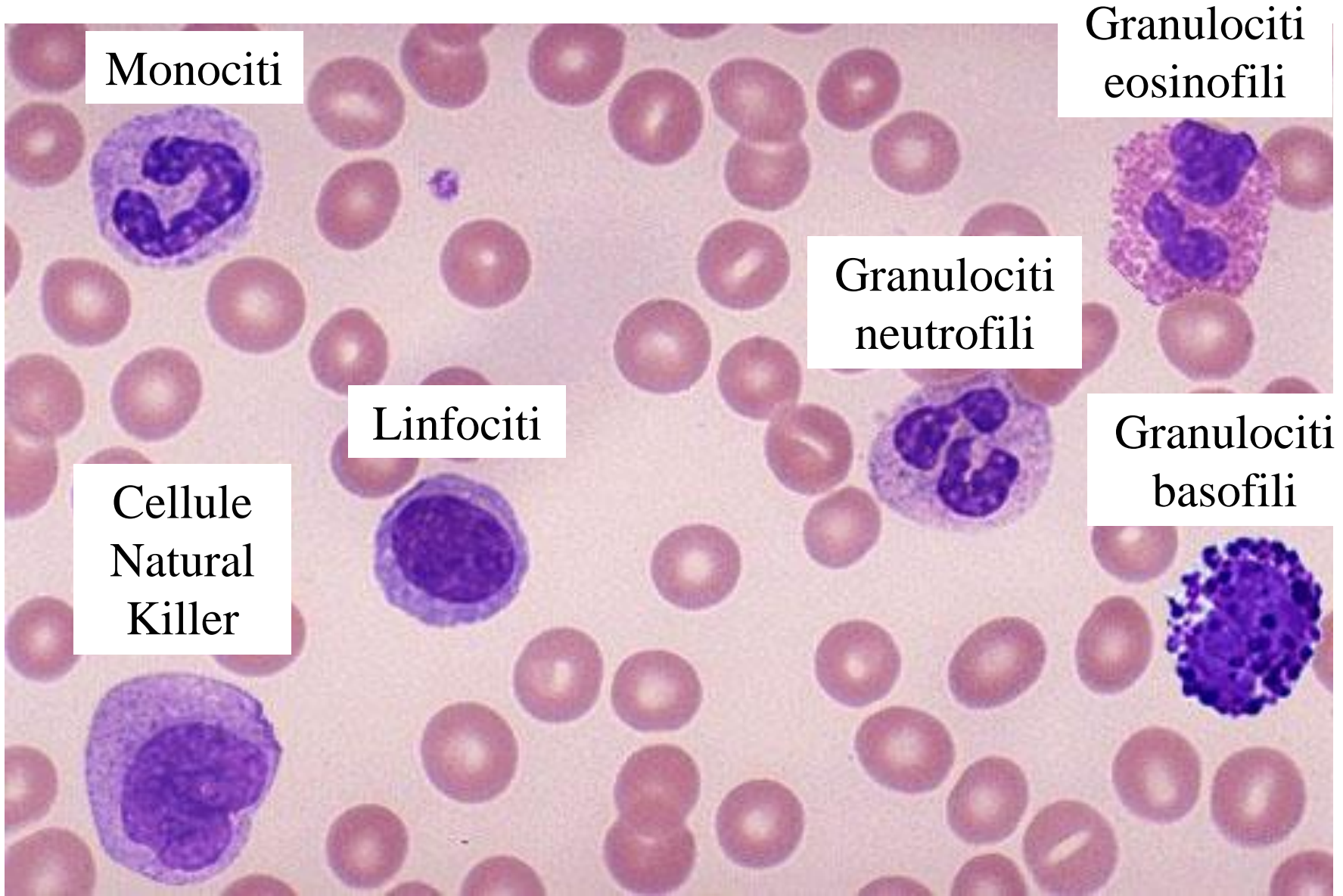
The blood as a window for global immune system analysis in humans

Brodin and Davis

Page 18



Leucociti circolanti



Monociti

Granulociti
eosinofili

Granulociti
neutrofili

Linfociti

Granulociti
basofili

Cellule
Natural
Killer