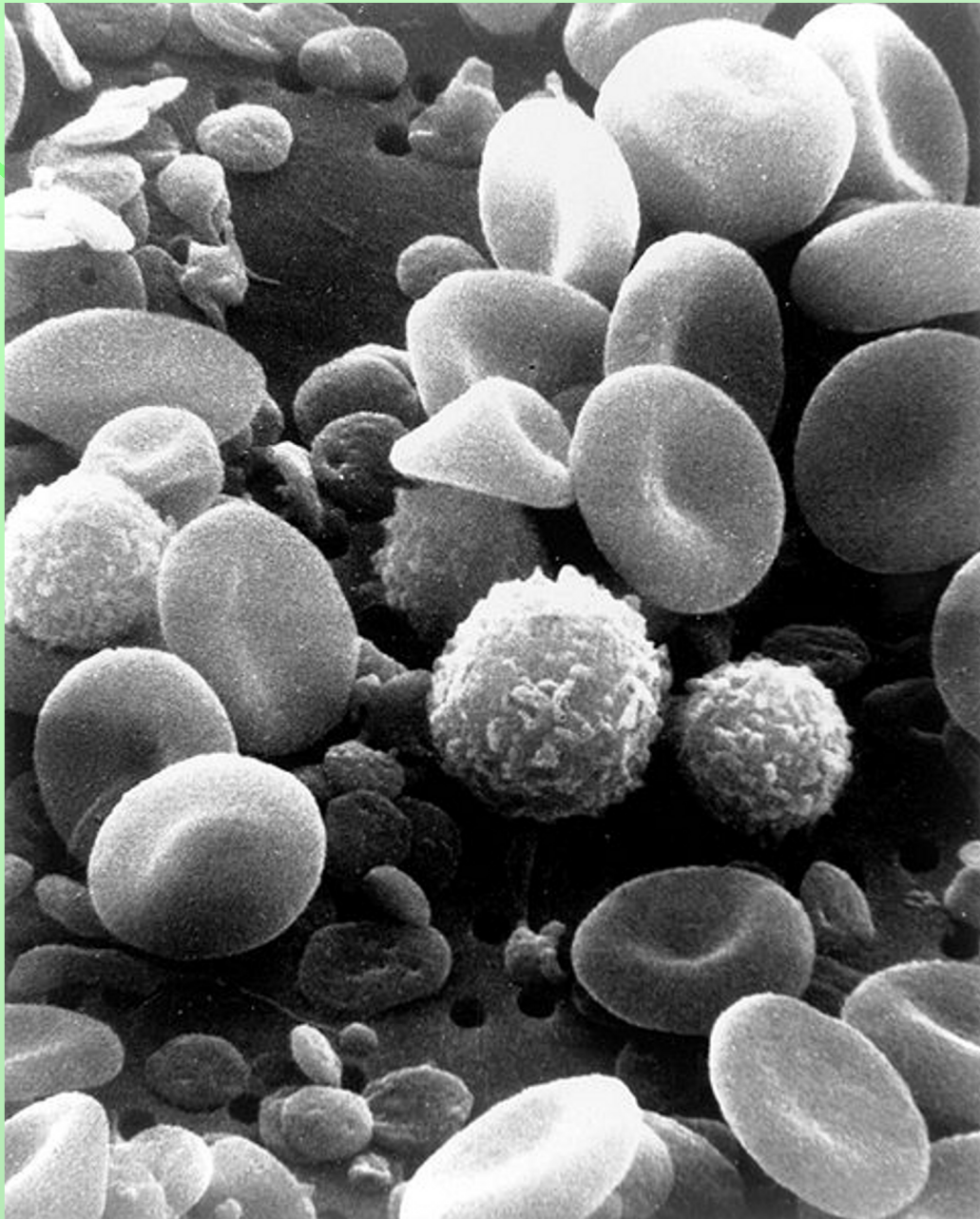


APPUNTI DI IMMUNOLOGIA

Giordano Perin

a.a. 2009/2010



INTRODUZIONE

Già storicamente l'esistenza della immunità acquisita era nota per la semplice osservazione: preso il vaiolo, per esempio, e guariti, non lo si prendeva più.

Il sistema immunitario in linea generale storicamente è associato alla difesa dell'organismo; nello studio di questo sistema si è partiti dalla manifestazione del sintomo passando quindi alla analisi del tessuto e infine alla comprensione della natura delle molecole coinvolte nel sistema immunitario; per questo motivo si tratta di una disciplina di natura recente.

IL COMPITO FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO:

il sistema immunitario difende il corpo umano, gli animali inferiori presentano un sistema immunitario riscontrabile già a livello dai batteri e dei protozoi: gli animali inferiori hanno esigenze chiaramente differenti rispetto a quelle dell'organismo umano, ma permane in ogni caso la necessità di difendersi da sostanze presenti nell'ambiente quali:

- batteri
- virus
- protozoi
- funghi
- sostanze chimiche.

Con lo sviluppo dei vertebrati prima e dei mammiferi dopo, si arriva alla creazione di un SISTEMA IMMUNITARIO MOLTO PIÙ SVILUPPATO: nonostante le esigenze siano di fatto sempre le stesse, vale il principio per cui PIÙ COMPLESSO DIVIENE IL SISTEMA IMMUNITARIO, PIÙ DIVIENE DIFFICILE DA GESTIRE e più è probabile che si generino dei malfunzionamenti, per questo motivo il sistema immunitario del nostro corpo deve

- riconoscere e difenderci dal NOT SELF.
- controllare la funzionalità del sistema corpo stesso e degli organi che ne garantiscono il mantenimento.

Possiamo dire che evolutivamente diviene sempre maggiore il peso del secondo dei due compiti fondamentali: IL CONTROLLO DEL SELF MODIFICATO a partire dal cancro fino a patologie autoimmuni e molto altro. Possiamo dire fondamentalmente che il 30% delle risorse del sistema immunitario sono dirette al controllo del not self, il resto al controllo del self modificato.

LA DISTINZIONE E IL RICONOSCIMENTO DEL SELF:

il fattore essenziale per garantire la funzionalità del sistema immunitario è la CAPACITÀ DI DISTINZIONE TRA IL SELF E IL NOT SELF: il sistema immunitario deve quindi da un lato tollerare il self, dall'altro attaccare il not self tanto che si parla di TOLLERANZA IMMUNITARIA.

LA DIFESA NATURALE E LA DIFESA ADATTATIVA:

il sistema immunitario nel corso della vita dell'organismo incontra diverse volte uno stesso agente esogeno e acquisisce la capacità di riconoscerlo in tempi molto più brevi. Distinguiamo quindi due tipi di difesa:

- DIFESA NATURALE che riconosce in modo costante tutti i bersagli e agisce contro di essi nello stesso modo, questo sistema:
 - È ASPECIFICO.
 - SI ATTIVA IMMEDIATAMENTE.
 - NON SI ADATTA, agisce sempre allo stesso modo.

- **DIFESA ACQUISITA O ADATTATIVA** che presenta:
 - **SPECIFICITÀ**, si tratta di una difesa specifica per ogni bersaglio.
 - **PRESENTA MEMORIA IMMUNOLOGICA**, ricorda l'antigene precedentemente incontrato.
quindi agisce con un'arma specifica per ciascun antigene e ricorda di averlo incontrato¹.

I due sistemi presentano una **BASE MOLECOLARE DIFFERENTE**, ma tra loro possono collaborare: si paragona spesso il complesso del sistema immunitario ad una **RETE** caratterizzata da fenomeni di cross talk.

IL FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO:

Funzionalmente il sistema immunitario è molto simile al sistema nervoso, di distinguono:

- **FASE AFFERENTE**: abbiamo uno stimolo, riconosciuto dal sistema immunitario, che mette in moto il sistema di difesa e viene detto **ANTIGENE (Ag)**.
Gli antigeni sono quindi delle molecole capaci di attivare il sistema immunitario che elabora una risposta.
- Un sistema ricettivo che è capace di elaborare una risposta.
- **FASE EFFERENTE**: si tratta di una **RISPOSTA** che può essere:
 1. **EFFETTRICE** se l'antigene è:
 1. **NOT SELF**.
 2. **SELF MODIFICATO**.
ed ha una azione tipicamente distruttiva ed aggressiva.
 2. **TOLLERANTE** se l'antigene è di natura **SELF** e viene riconosciuto come tale.
in ogni caso entrambi gli antigeni, self e not self, vengono riconosciuti.

LA NATURA DELLA RISPOSTA EFFETTRICE:

la risposta effettrice all'antigene dipende da **CHI** e **COME** si mette in moto, può quindi essere:

- **NATURALE** che si attiva per la semplice percezione di un antigene e in tempi brevissimi, tale risposta si avvale di diversi agenti effettori:
 - **cellulari**: sicuramente le cellule maggiormente coinvolte sono i **FAGOCITI²**, capaci di inglobare ed eliminare cellule e molecole pericolose.
 - **molecolari**: molto eterogenee, sono moltissime, si tratta di un sistema **RIDONDANTE**. Un caso molto significativo è il **SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C)**: si tratta di un sistema di proteine che agisce soprattutto contro antigeni cellulari.
nonostante questa risposta possa essere sufficiente, viene attivato **IN OGNI CASO** il sistema della **RISPOSTA ADATTATIVA**.
- **ADATTATIVA**: il sistema adattativo si attiva anche se non necessario, si tratta infatti di un sistema essenziale per la **MEMORIZZAZIONE DELL'ANTIGENE NOT SELF**. Anche in questo caso abbiamo effettori:
 - **molecolari**: si tratta di **ANTICORPI (Ab o antibody)**, sono gli effettori della risposta acquisita.
 - **cellulari**: si tratta dei **LINFOCITI**, si tratta di una classe cellulare molto variegata.

L'ANTIGENE:

si tratta della molecola che mette in moto il sistema immunitario, con questo termine si

¹ fondamentale per le vaccinazioni.

² si tratta di una classe piuttosto eterogenea.

sottointende una quantità molto elevata di molecole e cellule, È necessaria in primis una **DISTINZIONE** tra:

- **ANTIGENI COMPLETI**: si tratta dell'antigene che si fa riconoscere in modo **DIRETTO**, mette in moto sia la via **AFFERENTE** che **EFFERENTE**.
- **ANTIGENI INCOMPLETI**: tale antigene come tale non si fa riconoscere, deve essere associato a qualcosa che lo presenti, ad un **CARRIER** e si parla in generale di **APTENE**³. In ogni caso questo antigene, una volta riconosciuto grazie al carrier, **SUBISCE LA RISPOSTA IMMUNITARIA**⁴.

LE CARATTERISTICHE DELL'ANTIGENE:

In una singola proteina associata ad un agente infettivo il sistema immunitario riconosce numerosi antigeni detti **EPITOPI** o **DETERMINANTI ANTIGENICI**, sono sostanzialmente parti della proteina che vengono riconosciute di fatto come antigeni e hanno potere di attivazione sul sistema immunitario. Possiamo dire quindi che un batterio contiene **NUMEROSE PROTEINE** ciascuna delle quali presenta **NUMEROSI EPITOPI** andando a costituire un sistema estremamente **COMPLESSO**; **LA RISPOSTA IMMUNITARIA** conseguente colpisce quindi **PIÙ EPITOPI** tra cui, generalmente, anche quello necessario ad uccidere l'antigene.

LE CARATTERISTICHE CHE RENDONO UN ANTIGENE PIÙ O MENO RICONOSCIBILE SONO FONDAMENTALMENTE LE SEGUENTI:

- deve essere **ESTRANEO**: più è diverso dal self, meglio viene riconosciuto⁵.
- la **DIMENSIONE** della molecola che porta l'antigene:
 - più grande è la molecola, maggiore è la probabilità della presenza di **EPITOPI RICONOSCIBILI O CHE VENGONO RICONOSCIUTI**.
 - più piccola è la molecola minore è la probabilità della presenza di epitopi riconoscibili o che vengono riconosciuti.

molecole al di sotto di 5000dalton presentano un potere antigenico bassissimo, sotto questo peso molecolare si collocano gran parte delle molecole **FARMACEUTICHE** e le componenti **ALIMENTARI** (queste possono poi comportarsi da apteni complessandosi e formando molecole di maggiore dimensione).

- **COMPLESSITÀ DELLA MOLECOLA**: indipendentemente dalla dimensione la molecola può presentare una struttura più o meno complessa, in generale più complessa è una struttura per distribuzione e varietà delle sue componenti, maggiore è il suo potere antigenico.
- **ACCESSIBILITÀ**: più sono accessibili gli **EPITOPI**, più elevato è il potere antigenico. Le strutture attivanti il sistema devono essere ad esso il più visibili il possibile⁶.
- **CARICA DELLA MOLECOLA** che rende possibile la interazione e il riconoscimento

³ A questa categoria appartengono anche farmaci che soli non sono in grado di agire, ma se associati ad un carrier possono generare una risposta fortissima; un ulteriore esempio è sicuramente il nichel che associandosi ai cheratinociti e alle loro proteine genera una reazione estremamente forte, si tratta di una **ALLERGIA VERA E PROPRIA**

⁴ I **FENOMENI DI ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI** e alla penicillina in particolare sono legati al carrier che trasporta la molecola attiva: si tratta infatti di apteni il cui carrier è un anello fenolico, senza di esso l'antibiotico stesso non funzionerebbe

⁵ il plasma trasfuso è composto di proteine molto diverse, ma queste, salvo certi casi, non portano a reazioni: le somministrazioni di insulina di maiale nei diabetici procedevano bene per un certo periodo, fintantoche il paziente non sviluppava una immunità per tale insulina, diversa per pochissimi amminoacidi.

⁶ questo è molto utile nella ricerca di molecole capaci di provocare reazioni immunitarie e quindi di memorizzazione (vaccini) **BIOTECNOLOGIE**.

della stessa.

- RIGIDITÀ DELLA MOLECOLA che rende maggiore la compatibilità con il recettore.
- FORMA FISICA DI SOMMINISTRAZIONE: gli antigeni, GLICOPROTEICI soprattutto, tendono ad AGGREGARE formando dei complessi; a livello antigenico diciamo che MOLECOLE COMPLESSATE e MOLECOLE DISCIOLTE hanno un potere antigenico molto diverso⁷.
- VIA DI SOMMINISTRAZIONE: i vaccini vengono somministrati per via sottocutanea generalmente in quanto è necessario bypassare la purificazione epatica che ne diminuirebbe notevolmente l'efficacia.
- GLI ADIUVANTI: si tratta di molecole o parti di molecole capaci di incrementare la risposta immunitaria alla presenza dell'antigene⁸. A livello procedurale è possibile inoculare tali sostanze con scopi diversi:
 - o si utilizza una miscela oleosa e la si unisce all'antigene, questo viene iniettato e la presenza della miscela porta ad un assorbimento lento e prolungato nel tempo generando una risposta molto prolungata.
 - altro obiettivo della inoculazione artificiale di queste sostanze è quello di preparare l'organismo stimolando le cellule che devono processarlo incrementando la rapidità e la funzionalità della risposta.

possiamo distinguere diversi tipi di ADIUVANTI in particolare ricordiamo:

- ADIUVANTE COMPLETO DI FREUND: si tratta di una miscela oleosa arricchita con micobacterium tuberculosis inattivato, batterio di parete consistente molto lipidica che incrementa la componente grassa della miscela. È più potente della sua controparte incompleta.
- ADIUVANTE INCOMPLETO DI FREUND: si tratta di un complesso di oli, acqua e antigeni al quale viene aggiunto un agente di natura solubilizzante la cui funzione è quella di produrre gocce lipidiche capaci di circondare l'antigene.
- ALUM o ALLUMINIO POTASSIO SOLFATO ha la capacità di prolungare il tempo di permanenza dell'antigene nel corpo da pochi giorni ad alcune settimane; viene molto usato.

oggi si studiano e utilizzano complessi BIOLOGICI, si tratta spesso di estratti batterici di sintesi, della famiglia delle CITOCHINE: le Citochine sono molecole che stimolano la produzione cellulare di molecole che incrementano la risposta immunitaria.

L'ADIUVANTE È SPESSO FONDAMENTALE PER GENERALE LA RISPOSTA ALL'ANTIGENE.

- CARATTERISTICHE GENETICHE DELL'INDIVIDUO: oltre al carattere dell'antigene è necessario prendere in considerazione altri effetti, in particolare si parla di individui:
 - iperresponsivi.
 - iporesponsivi.
 - normoresponsivi.

che rispondono in modo diverso alle diverse stimolazioni antigeniche, in particolare a questo tipo di ipersensibilità si associa la presenza di fenomeni di autoimmunità.

Sulla base delle caratteristiche sopra elencate possiamo dire quindi che la classe di

⁷ Per esempio le albumine complessate iniettate nel plasma animale hanno potere antigenico, mentre le forme non complessate non hanno potere antigenico.

⁸ lo studio degli adiuvanti è oggi materia di BIOTECNOLOGIA.