

# Le barriere fisico – chimiche e l'immunità innata

a cura di Antonio Incandela

Il **sistema immunitario** è una complessa rete integrata di mediatori chimici e cellulari, di strutture e processi biologici, sviluppatasi nel corso dell'evoluzione, per difendere l'organismo da qualsiasi forma di insulto chimico, traumatico o infettivo alla sua integrità.

Una caratteristica fondamentale di tale sistema è la capacità di distinguere tra le strutture endogene o esogene che non costituiscono un pericolo, e che dunque possono o devono essere preservate (**self**), e le strutture endogene o esogene che invece si dimostrano nocive per l'organismo e che devono quindi essere eliminate (**non-self**).

Il sistema immunitario protegge l'organismo attraverso tre linee di difesa:

1. **barriere chimico-fisiche**, come la cute, le mucose e le loro secrezioni
2. **immunità innata o aspecifica** che si riferisce alle difese presenti fin dalla nascita e che danno risposte rapide
3. **immunità acquisita o specifica o adattativa** che si riferisce alle difese che prevedono il riconoscimento di un patogeno che ha superato le difese dell'immunità innata



## Le barriere chimico - fisiche

Le barriere fisico – chimiche ostacolano l'ingresso dei patogeni

Esse comprendono:

- ✓ La pelle e le mucose che rivestono i tratti dei sistemi respiratorio, digerente e urinario
- ✓ Alcune molecole antimicrobiche e la flora batterica che risiede in alcune parti del nostro corpo
- ✓ Meccanismi come il vomito utili per espellere le sostanze tossiche, evitando il loro contatto con la mucosa e con i batteri non dannosi

### **Difese meccaniche**

Cellule epiteliali unite dalle giunzioni occludenti  
Peli delle mucose nasali  
Muco e ciglia delle mucose delle vie aeree superiori  
Cerume nel canale uditivo

### **Difese chimiche**

Enzimi: lisozima (lacrime e saliva), pepsina gastrica  
pH (acidità dello stomaco e secrezioni vaginali )  
Peptidi antibatterici

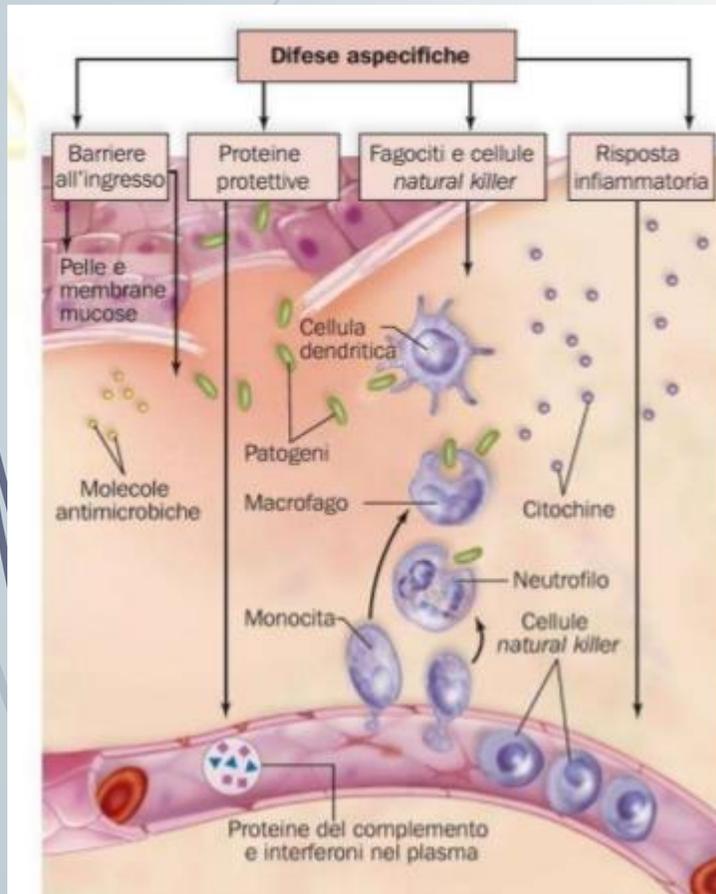
### **Difese microbiologiche**

Microbiota compete per i nutrienti e per l'attacco all'epitelio producendo anche sostanze antibatteriche

## Immunità innata o aspecifica

Il **sistema immunitario innato** è un sottosistema del sistema immunitario. Esso comprende cellule e molecole solubili che, nell'insieme, difendono l'ospite dall'infezione e dalla colonizzazione di altri organismi.

È stato il primo sottosistema immunitario a svilupparsi e, pertanto, è presente in tutti gli organismi pluricellulari. È il sistema dominante nelle piante, funghi, insetti e organismi primitivi multicellulari.



L'immunità innata si attiva solo se stimolata dalla presenza di agenti patogeni, che riconosce in modo aspecifico e combatte, segnalando, inoltre, come attivare la risposta specifica

Essa risulta assicurata da fattori diversi:

- 1. cellule dell'immunità innata**
  - a. fagociti
  - b. natural killer
- 2. proteine di difesa**
  - a. citochine
  - b. sistema del complemento
- 3. infiammazione**
- 4. febbre**

## α- Le cellule dell'immunità innata

### a. **Fagociti** inglobano e uccidono i patogeni

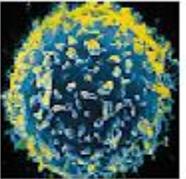
Sono rappresentati da:

- ❖ neutrofili
- ❖ macrofagi
- ❖ cellule dendritiche

**Neutrofili** sono i globuli bianchi più abbondanti del sangue. Raggiungono il luogo d'infezione con movimenti attivi (chemiotassi), prendono contatto ed ingeriscono l'agente estraneo (fagocitosi), procedono alla digestione di quanto fagocitato (attività microbica)

**Macrofagi e Cellule dendritiche**, sono presenti negli epiteli a contatto con l'esterno, in organi molto vascolarizzati (milza, fegato e polmone) e nei linfonodi. Fagocitano e demoliscono le particelle estranee; sono **cellule APC**, **Antigen Presenting Cells**, cioè espongono sulla loro superficie frammenti di proteine dell'invasore, facendo da ponte con l'immunità adattativa, partecipando alla presentazione dell'antigene ai linfociti

### b. **cellule natural killer NK**

cellule				
	neutrofili	macrofagi	linfociti NK	dendriti
funzioni	<ul style="list-style-type: none"> <li>. fagocitosi</li> <li>. peptidi antimicrobici (defensine e catelecidine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. fagocitosi</li> <li>. mediatori dell'infiammazione</li> <li>. Citochine</li> <li>. Complemento</li> <li>. O2 attivo</li> <li>. NO</li> <li>. Prostaglandine</li> <li>. Attivazione linfociti B</li> <li>. presentazione Ag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. lisi cellulare</li> <li>. Interferone</li> <li>. Attivazione dei macrofagi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. presentazione antigeni</li> <li>. Interferone</li> <li>. attivazione macrofagi</li> <li>. citochine</li> </ul>

**Cellule NK:** rappresentano il 5-10% dei linfociti circolanti nel sangue e risultano capaci di uccidere un'ampia varietà di batteri, cellule infettate da virus e cellule tumorali

Sono presenti anche nella milza, nei linfonodi e nel midollo osseo rosso e causano la morte per lisi delle cellule bersaglio rilasciando proteine che distruggono la membrana plasmatica (**perforine** e **granzimi**)

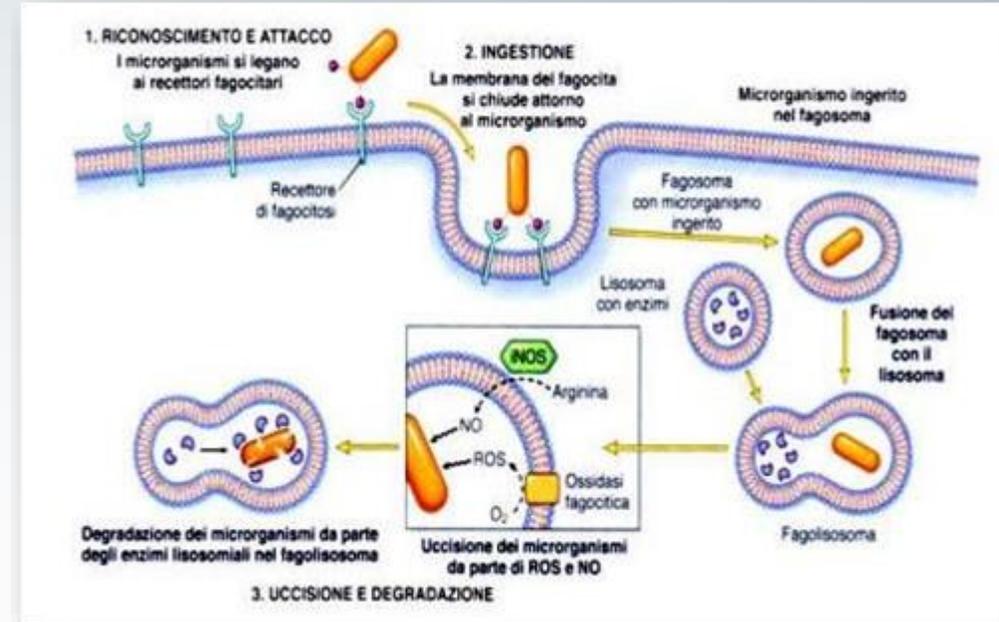
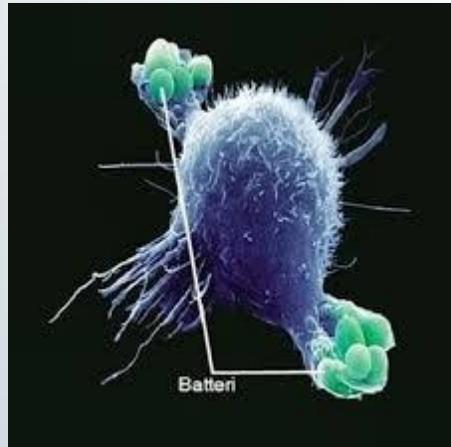
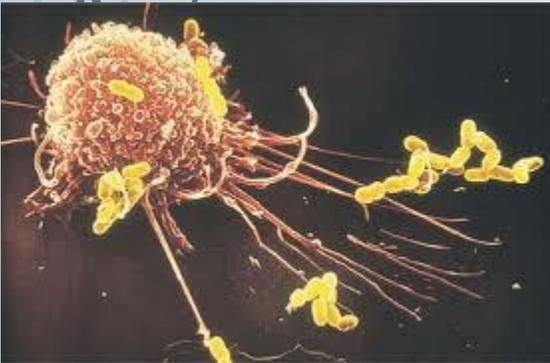
## La fagocitosi e i meccanismi di uccisione

Dal greco, **phago**, mangiare e **kytos**, cellula, negli organismi unicellulari e in quelli cosiddetti inferiori ha essenzialmente funzione nutritiva, concludendosi con la digestione e l'assimilazione delle sostanze fagocitate.

Nell'uomo ha funzione di difesa, in quanto permette la distruzione di materiali estranei corpuscolati e, soprattutto, dei microrganismi pervenuti nel sangue e nei tessuti.

### Fasi della fagocitosi

- riconoscimento
- ingestione e formazione del fagosoma
- formazione del fagolisosoma
- digestione



### Meccanismi di uccisione

**Ossigeno dipendenti:** produzione di **ROS** (radicali attivi dell'ossigeno), ossidanti biologicamente attivi in grado di produrre danni alle cellule, formano inoltre composti altamente battericidi come il perossido d'idrogeno e il radicale ossidrilico.

**Ossigeno indipendenti :** l'uccisione avviene tramite diverse sostanze contenute nei lisosomi quali il lisozima, le proteine cationiche, le **difensine** e la **lattoferrina**.

**Azoto dipendenti:** in questo caso si formano composti reattivi dell'azoto in grado di produrre composti battericidi come il **perossinitrito**

a. **citochine**

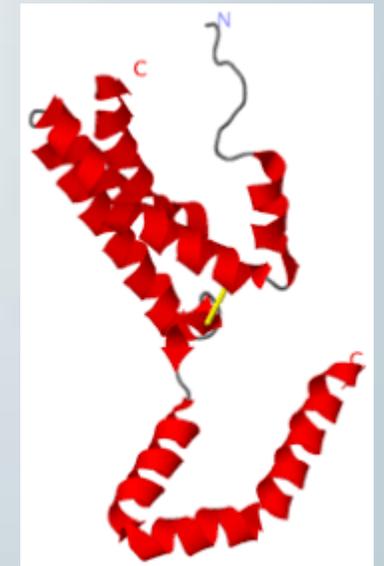
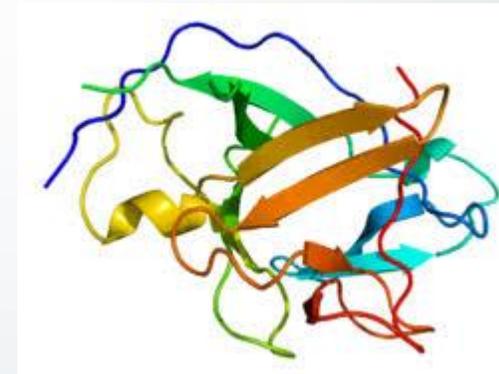
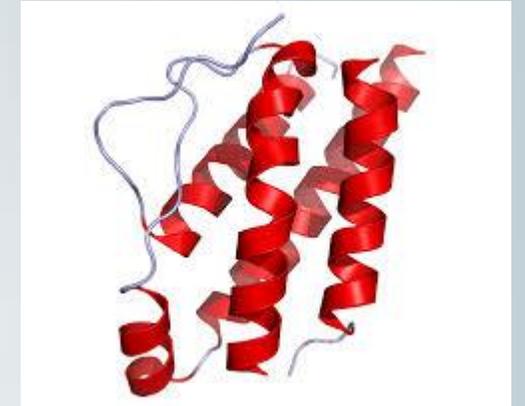
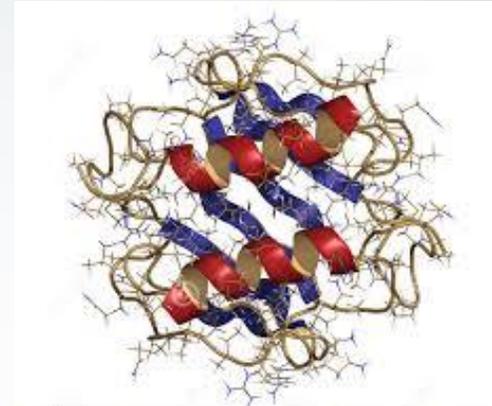
- messaggeri chimici prodotti dai globuli bianchi, dai fibroblasti del tessuto connettivo, dalle cellule endoteliali e del SNC
- fattori di crescita e di differenziamento che regolano l'attività di altre cellule
- sincronizzano le comunicazioni tra le varie componenti della risposta immunitaria

Esse comprendono:

- interleuchine**
- fattori di necrosi tumorale**
- interferoni**



b- Proteine di difesa



### ➤ Interleuchine

- proteine prodotte dai globuli bianchi nella risposta immunitaria con funzione di messaggeri locali e sistemici
- ne sono note 35 forme

**Interleuchina 1 o IL-1:** ha la funzione di attivare particolari tipi di cellule e stimola la sintesi di linfocine.

Raggiunge l'ipotalamo e stimola il centro della termoregolazione inducendo la febbre nel corso delle infezioni.

Insieme a **IL-6** stimola la produzione di TNF nei globuli bianchi

**IL-2** è il più potente fattore di espansione clonale dei linfociti

### ➤ fattori di necrosi tumorale (TNF)

- proteine prodotte dal sistema immunitario, coinvolte nelle reazioni infiammatorie sistemiche e nella lotta contro le cellule tumorali
- ne esistono due tipi:
  1. il **TNF- $\alpha$**  o cachessina, prodotto da monociti e linfociti
  2. il **TNF- $\beta$**  o linfotossina, prodotto dai linfociti T attivati
- sono in grado di indurre la necrosi con emorragia locale di un tumore e, soprattutto, prendono parte alla reazione infiammatoria e alla risposta immunitaria contro gli agenti infettivi
- aumentano la produzione di proteine del complemento, la temperatura e la vasodilatazione nella fase acuta dell'infiammazione
- regolano le cellule del sistema immunitario ed in infezioni gravi possono portare a shock settico e morte

### ➤ Interferoni (IFN)

- glicoproteine prodotte sia dai leucociti sia da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni come virus, batteri, parassiti ma anche di cellule tumorali
- legandosi alla membrana cellulare per mezzo di specifici recettori, stimolano la produzione nella cellula di alcuni enzimi antivirali

Le loro funzioni specifiche sono :

- inibire la replicazione di virus all'interno delle cellule infette
- impedire la diffusione virale ad altre cellule
- rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie
- inibire la crescita di alcune cellule tumorali

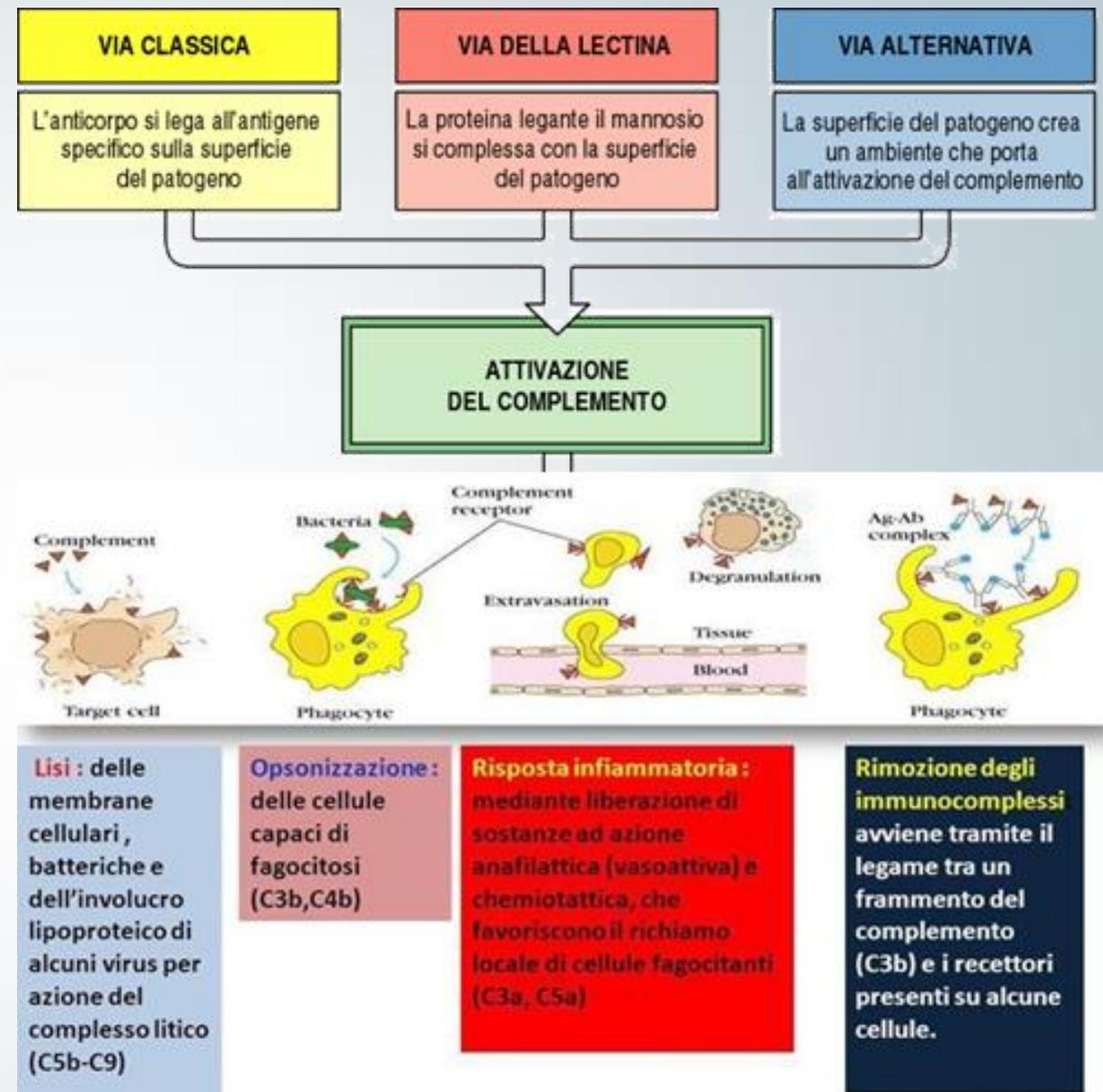
## Sistema del complemento

- proteine plasmatiche capaci di interagire reciprocamente tra loro e con le membrane cellulari, al crocevia tra infiammazione ed immunità
- costituito da circa 30 proteine, funzionalmente inattive, circolanti nel sangue e di membrana
- sono indicate con la lettera C seguita da un numero arabo e una lettera nelle forme attivate

Esso possiede le seguenti funzioni:

- reclutamento cellule infiammatorie ad attività fagocitaria**
- aumento opsonizzazione batterica**
- induzione della lisi batterica**
- azione antivirale**

L'attivazione avviene con un meccanismo a cascata, attraverso 3 possibili vie, in cui si ha l'attivazione sequenziale dei vari componenti complementari che circolano in forma inattiva



**Opsonizzazione:** facilitare la fagocitosi grazie all'adsorbimento di **opsonine**, proteine plasmatiche quali le immunoglobuline o le p. del complemento

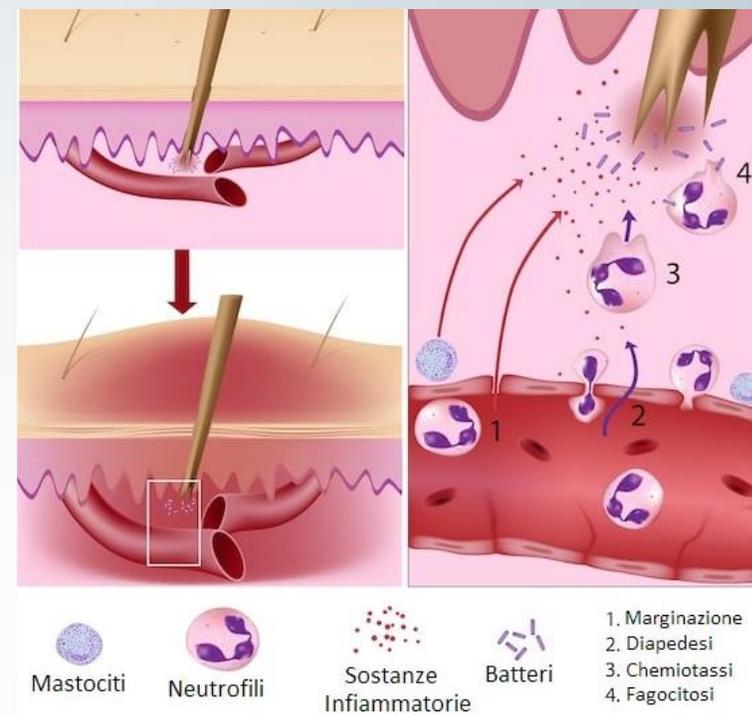
## c- L'infiammazione o flogosi

Consiste in una reazione locale, attivata dalle cellule sopravvissute alla lesione, che si realizza in quel distretto dell'organismo colpito da un danno provocato da agenti di varia natura ( fisici, chimici e biologici).

Essa produce un richiamo di fagociti e di altre cellule immunitarie, tra cui i **mastociti**, con l'obiettivo finale di eliminare la causa iniziale del danno cellulare o tissutale, nonché l'avvio del processo riparativo

Nel sito si manifestano:

- **arrossamento della pelle**
- **gonfiore**
- **dolore**
- **aumento della temperatura locale**
- **compromissione funzionale**



Nel processo infiammatorio, infatti, si possono evidenziare diversi stadi:

- ❖ i mastociti rilasciano istamina, che determina aumento del flusso sanguigno, aumento della permeabilità e vasodilatazione
- ❖ la pelle diventa rossa e gonfia
- ❖ dai vasi fuoriescono basofili, anticorpi e proteine del complemento
- ❖ la temperatura locale si alza
- ❖ si forma il coagulo di fibrina
- ❖ i fagociti neutrofili e i macrofagi vengono attratti per chemiotassi verso il sito danneggiato
- ❖ si forma il pus, ammasso di patogeni, globuli bianchi e cellule morte, detriti, liquidi e componenti del tessuto morto, che verrà riassorbito grazie alla linfa

## d- La febbre

La **febbre**, o **piressia**, è una variazione della termoregolazione corporea, che si manifesta attraverso una serie di reazioni chimiche che avvengono a livello dell'ipotalamo: in altre parole, il nostro cervello va a modificare la temperatura media del nostro corpo, che normalmente oscilla fra i 36,5°C e i 37,5°C, e la innalza (in maniera reversibile) allo scopo di accelerare il metabolismo e potenziare l'azione del sistema immunitario nel combattere l'infezione.

Essa risulta indotta dalle **citochine pirogene esogene ed endogene** che agiscono sul centro termoregolatore nell'ipotalamo

Tale condizione, che risulta essere un **sintomo** e non uno stato patologico, favorisce la guarigione secondo due modalità:

- riduce il tasso di crescita dei microrganismi patogeni la maggior parte dei quali muoiono a temperature prossime ai 40°C
- stimola la risposta immunitaria aumentando la risposta dei linfociti B e T

