

COMPONENTI MOLECOLARI

Componenti molecolari (Proteine)

I mediatori della fase acuta sono proteine plasmatiche riscontrabili con un normale esame del sangue, i cui livelli possono aumentare considerevolmente quando è in corso un'infezione o c'è un danno tissutale, oppure in risposta a elevati livelli circolanti di interleuchina-1 e interleuchina-6.

I più incrementati, sintetizzati nel fegato, sono:

Proteina C-reattiva (CRP)

A1-glicoproteina acida

Fibrinogeno

(VES)

Componenti molecolari (Proteine)

Sono noti più di 150 o 200 mediatori dei processi infiammatori

Nell'insieme, possono contribuire a :

- limitare la lesione tissutale
- aumentare la resistenza dell'ospite contro l'infezione
- promuovere la riparazione tissutale e la risoluzione dell'infiammazione.
- regolare la funzione delle cellule immunitarie.

Componenti molecolari (Proteine)

Sistema del complemento: proteine plasmatiche prodotte dal fegato, normalmente presenti in forma inattiva; è un elemento essenziale del sistema immunitario nei meccanismi di difesa umorale contro gli agenti infettivi.

Costituito da circa 30 proteine circolanti nel sangue capaci di interagire reciprocamente e con le membrane cellulari.

Nel sangue, le proteine sono presenti come molecole funzionalmente inattive; dopo l'attivazione, esse sono capaci di interagire tra loro, con gli anticorpi o con le membrane cellulari, svolgendo diverse attività biologiche che comprendono l'uccisione delle cellule.

Componenti molecolari (Proteine)

Sistema del complemento: Quando si attivano queste proteine scatenano una serie di reazioni enzimatiche a catena che fanno acquisire ad alcuni componenti del sistema immunitario particolari caratteristiche.

Per esempio, attirano i fagociti e i linfociti B e T nel sito di infezione tramite un meccanismo detto chemiotassi.

Il sistema del complemento possiede inoltre una capacità intrinseca di ledere le membrane degli agenti patogeni provocando su di esse pori che portano alla lisi.

Infine, il complemento ricopre le cellule batteriche (opsonizzazione) "etichettandole" come patogene, facilitando l'azione dei fagociti (macrofagi e neutrofili) i quali le riconoscono e le distruggono.

Componenti molecolari (Citochine)

Le **citochine** sono secrete dalle cellule del sistema immunitario e da altre cellule quando queste interagiscono con un antigene specifico.

Le principali categorie comprendono :

Le chemochine

I fattori stimolanti le colonie ematopoietiche

Le interleuchine (IL)

Gli interferoni (interferone-alfa, interferone-beta, interferone-gamma)

I fattori di crescita trasformante (Transforming growth factors, TGFs)

I fattori di necrosi tumorale (TNF-alfa, linfotossina-alfa, linfotossina-beta)

Componenti molecolari (Citochine)

Citochine : Molecole proteiche a basso peso molecolare utilizzate come segnali chimici utili a regolare la funzione delle cellule immunitarie che , così, comunicano fra loro.

Una singola cellula può produrre differenti citochine

Le citochine di per sé non sono antigene-specifiche

Possono essere prodotte da differenti tipi cellulari, soprattutto cellule del sistema immunitario stesso (monociti e linfociti T) ma non solo (fibroblasti e cellule endoteliali).

In quanto molecole di segnalazione cellulare, permettono la comunicazione tra cellule garantendo una grandissima varietà di funzioni, rivestendo tra l'altro un ruolo di primo piano nella risposta immunitaria sia innata che acquisita, tanto che la definizione più appropriata secondo alcuni Autori dovrebbe essere quella di "agenti immunomodulatori".

Componenti molecolari (Citochine)

PROPRIETÀ DELLE CITOCHINE

Le citochine sono dotate di alcune proprietà caratteristiche :

- Ridondanza: più citochine possono agire sulla stessa cellula amplificandone l'effetto.
- Pleiotropia: una stessa citochina può agire su più tipi cellulari inducendo effetti diversi.
- Sinergia: l'effetto combinato di due differenti citochine è maggiore della somma dei singoli effetti.
- Antagonismo: l'effetto di una citochina può opporsi all'effetto di un'altra.

Componenti molecolari (Citochine)

- ✓ Citochine **proinfiammatorie**: tra queste rientrano le interleuchine (IL1, IL6, IL8) il TNF (fattore di necrosi tumorale); svolgono un ruolo risolutivo nella regolazione dell'infiammazione, della febbre ma anche del sonno, ematopoiesi (produzione delle cellule del sangue) e distruzione ossea.
- ✓ Citochine **immunoregolatrici**: tra queste rientrano le interleuchine (IL2, IL3, IL4, IL5, IL7, IL10, IL12) e presiedono alla formazione delle cellule del S.I. e la loro differenziazione in cellule natural killer e linfociti B (le cellule che producono anticorpi).
- ✓ Citochine **effettrici**: rientrano gli interferoni, chemochine, fattori di stimolazione (CSFs) che presiedono alla difesa dagli agenti infettivi e neoplasie.

Componenti molecolari (Citochine)

Quando l'organismo si trova a fronteggiare una minaccia costituita da microrganismi patogeni, le citochine si occupano di segnalare a specifiche cellule del sistema immunitario dove sia necessario concentrare i propri sforzi (sito d'infezione); sono inoltre dotate di meccanismi in grado di stimolare una sorta di auto-aumento della produzione per incrementare la risposta infiammatoria.

Quando una cellula del sistema immunitario individua e riconosce un germe estraneo, ad esempio un virus o un batterio, inizia a produrre citochine come una sorta di richiamo per altri attori del sistema immunitario

Inoltre, le citochine attivano le stesse cellule, stimolandole a produrre altre citochine

Normalmente questo effetto è correttamente bilanciato, ma in alcuni casi la situazione scappa di mano al sistema immunitario, che va così incontro alla cosiddetta **tempesta di citochine**

Componenti molecolari (Citochine)

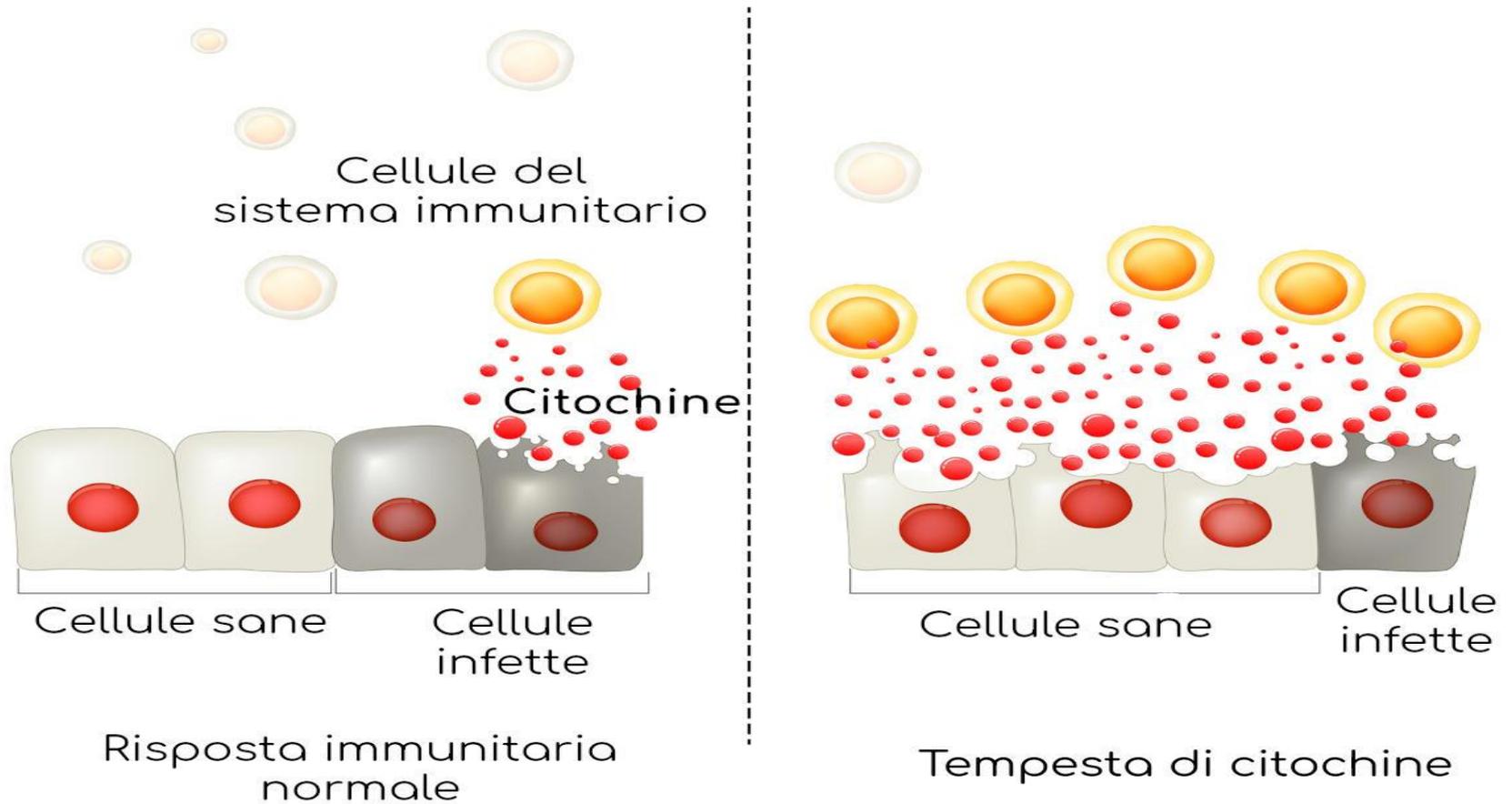
Tempesta di Citochine

è una reazione immunitaria potenzialmente fatale.

Consiste in una reazione a catena che coinvolge le citochine e i globuli bianchi.

La ragione precisa non è completamente compresa, ma può essere causata da una risposta esagerata del sistema immunitario nei confronti di un invasore nuovo e percepito come altamente patogeno.

Tempesta di citochine



Componenti molecolari (Citochine)

Le tempeste di citochine possono danneggiare significativamente i tessuti e gli organi del corpo.

Se una tempesta di citochine avviene nei polmoni, ad esempio, può verificarsi un accumulo di fluidi e cellule immunitarie che può a sua volta bloccare le vie respiratorie e portare alla morte.

La tempesta di citochine può verificarsi in un certo numero di malattie infettive e non, tra cui la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), la sindrome da distress respiratorio (ARDS), la sepsi, l'Ebola, l'influenza aviaria, COVID-19, il vaiolo e la sindrome da risposta infiammatoria sistemica, e nella sindrome polmonare da Hantavirus

Alcune ipotesi legate all'influenza spagnola del 1918 ritengono che proprio la tempesta di citochine sia la causa delle numerose morti

Componenti molecolari (Proteine)

Sistema degli interferoni (IFN): citochine prodotte dai linfociti NK e da altri tipi di cellule, così chiamate per la loro capacità di interferire con la riproduzione virale. Gli interferoni facilitano l'intervento delle cellule che partecipano alla difesa immunitaria e alla reazione infiammatoria.

Esistono vari tipi di interferone (IFN- α IFN- β IFN- γ), prodotti da alcuni linfociti T dopo il riconoscimento di un antigene.

Gli interferoni sono attivi contro i virus, ma non li attaccano direttamente, bensì stimolano le altre cellule a resistere ad essi; in particolare:

- agiscono sulle cellule non ancora infettate inducendo uno stato di resistenza all'attacco virale (interferone alfa ed interferone beta);
- contribuiscono ad attivare le cellule Natural killer (NK);
- stimolano i macrofagi ad uccidere le cellule tumorali o infettate da virus (interferone gamma);
- inibiscono la crescita di alcune cellule tumorali.

Componenti molecolari (Proteine)

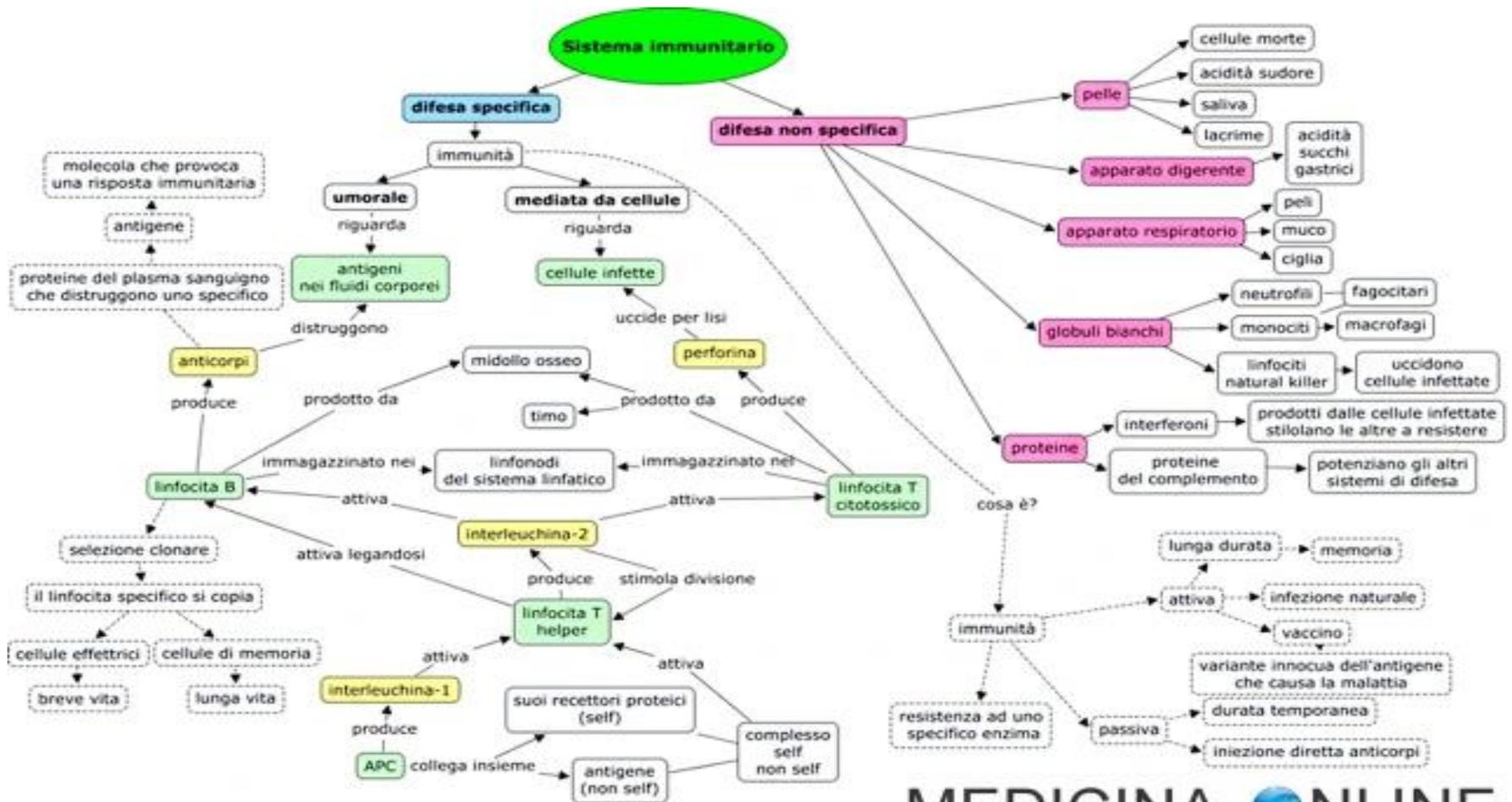
Fattori di necrosi tumorale : secreti dai macrofagi e dai linfociti T in risposta all'azione delle interleuchine IL-1 e IL-6; permettono di alzare la temperatura corporea, dilatare i vasi sanguigni ed aumentare il tasso catabolico.

Linfossina-alfa precedentemente nota come fattore di necrosi tumorale-beta ; LT-a mostra attività anti-proliferativa e provoca la distruzione cellulare delle linee cellulari tumorali

S.I.

La coordinazione tra Risposta Immunitaria Innata e Adattativa è in grado di costituire una risposta efficace contro qualunque patogeno (tranne che in rare eccezioni)

Immunità



TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Tolleranza Immunologica

Tolleranza immunologica verso il self :

Per tolleranza immunologica si intende la mancata risposta immunitaria da parte del S.I. nei confronti dei propri antigeni .

Una proprietà fondamentale del sistema immunitario è che l'individuo in condizioni normali è tollerante verso i propri antigeni

Questo è possibile perché i linfociti che riconoscono un antigene self vengono inattivati, e muoiono per apoptosi.

La tolleranza prevede l'eliminazione dei linfociti autoreattivi, sia B che T, a livello degli organi linfoidi centrali.

La perdita della tolleranza provoca lo sviluppo di risposte contro antigeni self (o antigeni ambientali innocui) e, di conseguenza, causa anche l'insorgenza di malattie autoimmuni.

Tolleranza Immunologica

Purtroppo cloni di linfociti B autoreattivi possono in alcuni casi essere attivati e proliferare :

Infezioni, ischemie o traumi, possono portare a necrosi le cellule di alcuni tessuti ed esporre antigeni self normalmente nascosti; esempi sono :

- antigeni cardiaci rilasciati in seguito ad infarto (pericardite autoimmune)
- le proteine intraoculari (uveite post-traumatica)
- gli spermatozoi (orchite/infertilità)

Riscontrati nel siero di entrambi i partner, nel muco cervicale della femmina e nel liquido seminale del maschio

Tolleranza Immunologica

Tolleranza immunologica indotta :

È prodotta attraverso una forma di manipolazione, come trattamenti farmacologici.

Una delle applicazioni più importanti riguarda il trapianto d'organo, quando l'organismo è forzato ad accettare un organo estraneo.

Il fallimento nel far accettare ad un corpo un organo esterno è detto rigetto.

Per prevenire il rigetto, sono usate varie medicine (comunemente immunosoppressori) per indurre la tolleranza.

Tolleranza : Ag di Istocompatibilità

Su tutte le cellule dell'organismo esiste un complesso di molecole dotate di potere antigenico, che sono proprie (self), ereditate, e quindi non eguali a quelle delle cellule di un altro individuo (a meno che si tratti di gemelli veri)

se si innesta in un soggetto un organo o tessuto di un altro soggetto si attiva una risposta immunitaria, che ha lo scopo di distruggere (rigettare) il trapianto.

il complesso prende il nome di HLA (Human Leukocyte Antigens)

Data la quantità di questi antigeni, e le possibili loro combinazioni, si capisce come sia difficile trovare due individui con lo stesso HLA e ci si debba accontentare di trovare donatore e ricevente che abbiano un HLA simile

Gruppi sanguigni-compatibilità

Collegandomi al concetto di Istocompatibilità /Rigetto parliamo dei Gruppi Sanguigni :

Nel corpo umano scorrono dai 4 ai 6 litri di sangue.

Il sangue è un tessuto liquido composto da plasma e da elementi corpuscolati.

- Il plasma è un liquido formato prevalentemente da acqua ma contenente anche proteine e nutrienti.
- Gli elementi corpuscolati invece sono globuli rossi, globuli bianchi e piastrine :
 - I globuli rossi trasportano l'ossigeno alle cellule dell'organismo e ne rimuovono l'anidride carbonica.
 - I globuli bianchi sono parte del sistema immunitario e aiutano a combattere le infezioni.
 - Le piastrine infine giocano un ruolo importante nella coagulazione del sangue.

Gruppi sanguigni

Il gruppo sanguigno è una componente ereditaria e si identifica grazie agli antigeni presenti sulla superficie dei globuli rossi.

Nel sangue sono inoltre presenti gli anticorpi contro gli antigeni assenti sui globuli rossi di un individuo.

Secondo il sistema ABO (ABzero), i gruppi sanguigni sono quattro: A, B, AB oppure O.

Ogni gruppo può essere Rh positivo o Rh negativo, a seconda della presenza o meno dell'antigene Rh D (una proteina, da macachi Rhesus, 1940)

un individuo Rh- non ha originariamente nel suo sangue gli anticorpi per il fattore Rh positivo.

Però questi anticorpi si formano non appena il paziente riceve una trasfusione di sangue Rh positivo.

Gruppi sanguigni

Il gruppo A presenta l'antigene A sulla superficie dei globuli rossi e gli anticorpi anti-B nel plasma.

Il gruppo B presenta l'antigene B sui globuli rossi e gli anticorpi anti-A nel plasma.

Il gruppo O non presenta antigeni sui G.R. ma si caratterizza per la presenza degli anticorpi anti-A e anti-B nel plasma.

Il gruppo AB infine presenta antigeni A e B sui globuli rossi, ma non ha anticorpi nel plasma.

Gruppi sanguigni

Gruppo sanguigno	Ag su emazie	Ab nel plasma
A	A	Anti B
B	B	Anti A
O Donatore universale	nessuno	Anti A e anti B
AB Ricevente universale	AB	nessuno
Fattore Rh D positivo	D	nessuno
Fattore Rh negativo	nessuno	nessuno

Gruppi sanguigni

Il sistema immunitario reagisce alla presenza di sangue che non riconosce come proprio mediante la produzione di anticorpi :

La somministrazione di sangue con gruppo sanguigno incompatibile con quello del paziente provoca in quest'ultimo un brusco peggioramento del quadro clinico, per insufficienza multiorganica, con compromissione cardiaca terminale che può portare a morte

È dunque fondamentale che in caso di trasfusione di sangue o di trapianto d'organo il sangue del donatore e quello del ricevente siano compatibili.

Gruppi sanguigni

L'incompatibilità Rhesus (Rh) in gravidanza è una condizione che si verifica quando una donna con gruppo sanguigno Rh- è incinta di un bambino con gruppo sanguigno Rh + (padre Rh positivo).

Dato che il contatto tra sangue materno e sangue fetale avviene solitamente al momento del parto, durante il distacco della placenta, l'incompatibilità materno fetale è perlopiù un problema associato alle future gravidanze e non alla prima: è infatti proprio a seguito del contatto avvenuto durante il primo parto (compreso un eventuale aborto), la madre comincerà a produrre anticorpi rivolti verso l'antigene Rh, che potrà portare a problemi in gravidanze Rh incompatibili future

L'incompatibilità Rh materno fetale può portare alla cosiddetta malattia emolitica del neonato, una condizione in cui si osserva una rapida distruzione dei globuli rossi del nascituro a causa degli anticorpi della madre che li riconoscono come estranei

Gruppi sanguigni

Qual è la compatibilità tra i gruppi sanguigni?

Il gruppo A può ricevere sangue dal gruppo A e dal gruppo O.

Il gruppo B può ricevere sangue dal gruppo B e dal gruppo O.

Il gruppo AB può ricevere sangue dal gruppo A, dal gruppo B, dal gruppo AB e dal gruppo O.

Il gruppo O può ricevere solo dal gruppo O.

I pazienti con sangue Rh+ possono ricevere sangue Rh+ e Rh-.

I pazienti con sangue Rh- possono ricevere solo sangue Rh-.

Gruppi sanguigni

GRUPPO	PUÒ DONARE IL SANGUE A:	PUÒ RICEVERE SANGUE DA:
A+	A+, AB+	A+, A-, 0+, 0-
A-	A+, A-, AB+, AB-	A-, 0-
B+	B+, AB+	B+, B-, 0+, 0-
B-	B+, B-, AB+, AB-	B-, 0-
0+	0+, A+, B+, AB+	0+, 0-
0-	Tutti	0-
AB+	AB+	Tutti
AB-	AB+, AB-	AB-, A-, B-, 0-