# **SISTEMA IMMUNE e TIPI DI IMMUNITÀ**

Il sistema immune è un sistema costituito da tessuti, cellule, recettori, molecole e soluti che interviene nella **protezione** nei confronti di agenti patogeni, e serve a difenderci per fare in modo di tornare ad uno stato di salute.

Esistono principalmente due grandi branche del sistema immune: l’**immunità innata** (che rappresenta una prima linea di difesa) e l’**immunità adattativa** (che richiede più tempo per generarsi, ma è costituita da componenti più specializzate che agiscono in maniera più efficace da un qualunque invasore).

I meccanismi dell’immunità innata ed acquisita sono strettamente integrati fra loro, e sono sotto uno stretto controllo di alcuni meccanismi regolatori immuni, fondamentali per far si che il nostro sistema immune non esageri nella reazione e sia in grado di contenere i danni. A volte, infatti, la risposta immune stessa nei confronti del patogeno può provocare dei danni con effetti più negativi che protettivi.

Quando parliamo di sistema immune consideriamo cellule e molecole responsabili dell’immunità e la **risposta immune** è l’azione coordinata e regolata delle cellule del sistema immune per difenderci contro una qualsiasi sostanza estranea che entri nell’organismo.

Le sostanze estranee vengono chiamate **antigeni**.

L’immunologia come scienza moderna nasce nel 1900, tuttavia nozioni di immunologia si hanno a partire dal 400 a.C. quando si riportavano dei concetti che facevano riferimento alla capacità di non infettarsi con un determinato patogeno se si era già entrati in contatto in precedenza con esso. Per esempio, Tucidide dice che i soggetti che avevano avuto la peste non si ammalavano più ad un successivo incontro con malati.

Si pensa che in realtà già la medicina cinese in precedenza avesse introdotto il concetto di memoria immunologica come la intendiamo oggi.

Il fondatore dell’immunologia moderna è Jenner, che per primo osservò che le mungitrici di mucche esposte al vaiolo bovino non si infettavano con il vaiolo umano. Egli ipotizzò che vi fosse una concordanza tra le due forme di vaiolo e che l’esposizione al vaiolo bovino permettesse di generare uno stato di immunità che proteggeva queste donne dall’infezione da vaiolo umano.

Questo lo portò a praticare la prima vaccinazione, utilizzando dei preparati di vaiolo bovino che venivano iniettati inducendo una memoria protettiva nei confronti del patogeno. L’introduzione del vaccino per la scoperta di Jenner ha portato, nel 1980, ad eradicare il vaiolo.

Le varie tappe nello sviluppo dell’immunologia hanno permesso di analizzare e identificare le varie componenti del sistema immune fino ad arrivare ad alcune tappe estremamente importanti, come l’identificazione nel 2008 del virus HIV, che ha permesso di andare molto più a fondo per quanto riguarda la funzionalità de sistema immune.

Per esempio, prima dell’HIV il timo, in cui avviene la maturazione delle cellule T (il target di questo virus), era come una scatola nera di cui non si conosceva la funzione esatta. In seguito agli studi su HIV e tutte le ricerche successive si è arrivati a capire come i timociti entrano nel timo, gli step di differenziamento e come fuoriescono dal timo con determinate caratteristiche.

Uno dei più grandi traguardi dell’immunologia è l’introduzione dei **vaccini**. Questa ha portato ad una drastica riduzione delle patologie, della mortalità.

L’efficacia dei vaccini varia a seconda del patogeno. In alcuni casi si ha una copertura del 100%, mentre per molti dei vaccini conosciuti ci si aggira attorno a valori leggermente più bassi.

Nel caso del vaccino per SARS-CoV 2 l’ultimo report dell’Istituto Superiore di Sanità del 16 febbraio 2022 sulla situazione in Italia indica che da dicembre 2020 sono state somministrate quasi 134 milioni di dosi. Questo ha portato ad una riduzione del tasso di ospedalizzazione, del numero di ricoveri in terapia in intensiva e della mortalità in misura diversa in base alla fascia di età considerata. Si ha una riduzione significativa sia del tasso di infezione che di ospedalizzazione in tutte le fasce ma soprattutto nella fascia più anziana, dove questi tassi erano molto elevati.

Possiamo dire che ad oggi l’efficacia del vaccino è nel prevenire l’infezione attorno al 63% entro i 90 giorni dal completamento del ciclo vaccinale, del 64% dopo il booster, ma soprattutto la capacità di prevenire casi di malattia severa è dell’87% nei vaccinati con 2 dosi e del 93% con il booster.

**SISTEMA IMMUNE**

**ANTIGENE (Ag)**: è un concetto che racchiude tutte quelle sostanze in grado di indurre una risposta immune specifica o che sono il bersaglio di tale risposta.

Gli antigeni hanno fondamentalmente due caratteristiche:

* **immunogenicità**: sono in grado di stimolare una risposta immune.
* **reattività immunologica**: indica che sono in grado di indurre una reazione specifica che poi si può manifestare con la produzione di anticorpi specifici per quel determinato antigene o di cellule specifiche nei confronti di quel determinato antigene.

Non tutte le sostanze hanno entrambe le caratteristiche. Vi sono infatti quelli che vengono considerati **antigeni completi**,dotati di entrambe, e poi ci sono gli **apteni**, che invece sono delle sostanze in grado di essere riconosciute dal sistema immune ma che da soli non sono sufficientemente forti per stimolare una risposta immune. Normalmente questi ultimi devono essere associati a quelli che vengono chiamati **carrier** per poter indurre una risposta efficace.

Come detto prima, il sistema immune è costituito da tutti quegli elementi che generano una risposta immune. Esistono fondamentalmente degli organi linfoidi primari e secondari in cui troviamo la maggioranza delle cellule del sistema immune.

Gli **organi linfoidi primari** (timo e midollo osseo) sono quelli in cui si originano e maturano le cellule del sistema immune.

Gli **organi linfoidi secondari** (linfonodi, placche di Peyer, tessuto linfoide associato alle mucose -MALT, GALT…-, midollo osseo, milza) sono quelli in cui si generano le risposte immuni.

Le componenti del sistema immune dal punto di vista cellulare sono quelle che generalmente sono chiamate **globuli bianchi**: eosinofili, basofili, neutrofili, monociti, linfociti T e B, cellule natural killer…

Un concetto fondamentale dell’immunologia è che le cellule del sistema immune sono in grado di discriminare ciò che è **self** da ciò che è **non-self**.

Il sistema immune ha lo scopo di difenderci dagli antigeni estranei con cui entriamo in contatto, e per questo deve saper dire se un antigene è estraneo, così da non rispondere nei confronti di antigeni self espressi dalle nostre cellule. Questo, infatti, provocherebbe un danno all’organismo senza motivo (come avviene nel caso delle malattie autoimmuni, in cui si ha un’alterazione di quella che viene chiamata tolleranza immunologica nei confronti del self in cui il sistema immune attacca il proprio organismo).

Ciò che noi definiamo non-self può essere rappresentato da batteri, virus, parassiti, funghi, materiale estraneo come gli allergeni.

Il sistema immune è in grado anche di reagire anche nei confronti di **target endogeni** che possono essere **alterati** (come le cellule tumorali). Le cellule tumorali sono in grado di esprimere alcuni antigeni self alterati provocando la risposta immune dell’organismo (immunosorveglianza).

Inoltre, la possibilità di migliorare l’immunogenicità dei tumori o la risposta immune contro di essi è alla base dell’immunoterapia di molti tumori, che si basa proprio su modulazioni della risposta immune tali da stimolare il sistema immune dell’individuo per far fronte al tumore.

Negli ultimi anni sono stati messi in commercio molti farmaci che vanno a prendere come target i ***check point inibitors***, ossia quei punti di controllo della risposta immune che nel tumore sono up-regolati dal tumore, che in questo modo cerca di tenere lontano il sistema immune.

Questi farmaci sono indirizzati contro quelle sostanze che inibiscono i punti di check point, così che il sistema immune possa attaccare il tumore.

**RISPOSTA IMMUNE**

Quando parliamo di risposta immune consideriamo principalmente la risposta immune contro i patogeni, e questa risposta è caratterizzata dall’interazione tra diversi componenti del sistema immune, ma soprattutto dà luogo a quella che viene chiamata immunità attiva. Tutte le volte che nel mio organismo entra un patogeno viene stimolata una risposta immune in cui il mio sistema immune reagisce attivamente.

L’immunità attiva può essere suddivisa in 2 grandi branche:

* **immunità INNATA**:
	+ Diversificazione limitata
	+ Molto precoce
	+ Specificità limitata
	+ Prima linea difesa
	+ Comprende sia le barriere fisico chimiche che cellule e molecole solubili proprie di questo tipo di immunità
* **immunità ADATTATIVA**:
	+ Diversificazione elevata
	+ Tardiva
	+ Elevata specificità
	+ Memoria: rende il soggetto più pronto a rispondere ad un determinato patogeno in caso di un successivo incontro con esso.

Il sistema è integrato: immunità adattativa e specifica non sono separate tra loro, ma agiscono insieme per eliminare il patogeno. I meccanismi regolatori sono fondamentali per far sì che la risposta non ecceda e non crei danni.

L’immunità innata è presente in tutti gli esseri viventi, anche nelle piante; l’immunità adattativa inizia a comparire nei pesci, nei vertebrati e raggiunge la massima specializzazione nei vertebrati superiori.

Vi è anche l’**immunità allenata**, per cui alla fine viene eliminato il patogeno.

Esiste in realtà anche un’**immunità passiva**, quella forma di immunità nei confronti di un patogeno che si genera quando introduco passivamente delle componenti nel sistema immunitario per proteggerlo da un determinato patogeno.

Può essere acquisita naturalmente (neonati) o artificialmente (trasferimento del siero immune).

*ESEMPIO: durante la gravidanza si osserva un trasferimento di anticorpi dalla madre al feto, per cui attraverso la placenta la madre trasferisce degli anticorpi che permetteranno al neonato, al momento della nascita, di avere un certo grado di protezione nei confronti di un gran numero di patogeni con i quali entrerà in contatto nei primi mesi, fintanto che il suo sistema immune non è ancora completato.*

*Il neonato nasce con un sistema immune immaturo, ci vogliono circa 3 anni per uno sviluppo completo. Nei primi mesi di vita, in cui il neonato è più suscettibile, l’immunità passiva trasferita dalla madre, dapprima durante la gestazione e successivamente tramite l’allattamento, conferisce una protezione all’organismo.*

*Quest’immunità tuttavia è passiva, il sistema immune del neonato non ha memoria del contatto con un determinato patogeno, per cui per i primi mesi di vita è coperto, ma il suo sistema immune non è ancora stato stimolato a rispondere nei confronti di un determinato antigene. Quindi, nel momento in cui gli anticorpi materni si esauriscono, il neonato si ritrova scoperto. Proprio per questo motivo sono state introdotte delle vaccinazioni da fare nei primissimi mesi di vita nei confronti delle principali malattie infettive.*

*ESEMPIO: trasferimento del siero immune, costituito da siero di soggetti guariti dall’infezione da un determinato patogeno (quindi con un alto numero di anticorpi). In questo modo vengono forniti anticorpi pronti a combattere una determinata infezione.*

*Quindi, se parliamo di immunità attiva facciamo riferimento a quella che si genera nel momento in cui il sistema immune è attivamente stimolato a rispondere ad un patogeno. Questo stato si può assumere naturalmente a seguito di infezione oppure artificialmente a seguito di vaccinazione.*

Esiste un’altra forma di immunità meno nota, l’**immunità adottiva** in cui si trasferiscono cellule del sistema immune da un organismo all’altro, ma è applicabile in ambito sperimentale perché ci sono numerose problematiche relative al rigetto che si potrebbe verificare.

*ESEMPIO: trapianto di cellule del midollo osseo nel caso di alcuni tumori, in cui sono presenti delle condizioni che fanno si che si possa verificare questo trasferimento.*

N.B: in generale, si dice che la risposta immune lavora su 3 livelli:

1. Barriere fisico-chimiche (proteggono dall’ingresso del patogeno) → meccanismi non specifici.
2. Cellule dell’immunità innata → meccanismi non specifici.
3. Meccanismi dell’immunità acquisita → meccanismi specifici.

Quando consideriamo un patogeno che entra nell’organismo, in base al tipo di patogeno avremo una risposta immune efficace. Al di là delle barriere fisico-chimiche, tutti gli altri meccanismi sono specializzati a discriminare il tipo di patogeno e a decidere quale meccanismo effettore mettere in atto per eliminarlo e tornare allo stato di salute.

**IMMUNITÀ INNATA:**

Anche chiamata immunità naturale perché **presente indipendentemente dall’incontro col patogeno**, si usava anche termine *aspecifico*, ma non è molto corretto perché si è visto che i meccanismi hanno un certo grado di specificità (non paragonabile a quella adattativa, ma comunque presente).

Riconosce componenti comuni a più patogeni e quindi **non discrimina tra patogeni diversi**; le cellule, infatti, hanno una diversificazione limitata perché rispondono nello stesso modo e **non sono dotate di memoria immunologica**.

1° LINEA DI DIFESA:

Le componenti dell’immunità innata sono alcune **barriere chimico-fisiche** come:

* Cute;
* Mucose degli epiteli;
* Sostanze antimicrobiche.

**Molecole circolanti** dell’immunità innata sono componenti del complemento e alcune citochine.

Tra le principali cellule troviamo:

* Fagociti;
* Cellule Natural killer.

Barriere fisico-chimiche sono il 1° step per tenere lontani i patogeni. Cute ed epiteli sono in grado di tenere al di fuori dell’organismo i patogeni che possono entrare nella cute solo se questa è danneggiata.

Oltre alla barriera fisica, sulla cute e sugli epiteli vengono riversate sostanze ad azione antimicrobica. Anche tutte le vie da cui potrebbero penetrare i patogeni (via respiratoria, gastro-intestinale, genito-urinaria) sono rivestite da epiteli che cercano di impedire al patogeno di entrare.

I patogeni spesso sviluppano meccanismi per superare queste barriere e penetrare; alcuni sfruttano le stesse cellule del sistema immune.

Esempio: a livello della mucosa genitale sono presenti cellule dendritiche (dell’immunità innata). Il virus HIV può sfruttare queste cellule per entrare nell’organismo: entra nelle cellule dendritiche che si spostano nell’organismo per poi andare ad infettare le cellule target specifiche (i linfociti T).

Il **muco** intrappola i patogeni e cerca di impedire la penetrazione nell’organismo: lacrime, urine, saliva, peristalsi sono tutti meccanismi dell’immunità innata con questo scopo. Le lacrime, ad esempio, contengono lisozima che scinde i peptidoglicani delle pareti batteriche; le stesse urine con il flusso trascinano fuori dall’organismo patogeni e contengono urea, acido urico, lisozima che hanno azione antimicrobica.

Un altro esempio è la **saliva** oltre ad avere effetto di “lavaggio costante della bocca” contiene lisozima e anche anticorpi (risposta specifica).

Lo stesso tipo di effetto viene svolto da sudore, succo gastrico, secrezioni vaginali che rendono l’ambiente ostile ai patogeni.

Vi è anche la presenza della flora batterica che ora viene chiamata **microbiota**: la presenza di batteri favorenti, positivi per l’organismo, impedisce la colonizzazione di altri patogeni. Alterazioni a carico del microbiota sono correlati all’insorgenza di diverse patologie.

Il microbiota ha acquisito importanza notevole e attualmente si parla molto di probiotici, prebiotici e simbiotici per andare a modulare, ripristinare, stimolare il microbiota e rappresenta uno dei meccanismi per cui possiamo andare ad influenzare la risposta immunitaria.

2° LINEA DI DIFESA:

cellule immunità innata che agiscono prima della risposta immune adattativa, costituita da cellule del sangue, fagociti, infiammazione e dai peptidi antimicrobici.

I **fagociti** sono monociti macrofagi neutrofili che hanno capacità di fagocitare patogeni, per cui li ingeriscono e impediscono al patogeno di diffondersi. Queste cellule hanno ruolo importante nella risposta adattativa perché le fagocitano, le trasformano e le presentano ai linfociti della risposta adattativa

I principali fagociti sono:

* Neutrofili: entrano nelle prime fasi delle infezioni, sono fagociti richiamati nel sito di inoculo del patogeno.
* Monociti: forma circolante, quando vanno a localizzarsi nei tessuti si trasformano in macrofagi. Assumono nomi differenti e svolgono funzioni diverse a seconda del tessuto in cui si localizzano.

Uno dei meccanismi dell’immunità innata è quello dell’**infiammazione** che può essere **acuta o cronica** a seconda della durata dello stimolo e ha come scopo distruggere l’agente infettivo e rimuoverlo o almeno confinarlo in determinati distretti nell’attesa che i meccanismi dell’immunità adattativa si generino e lo eliminino completamente.

Nella fase finale dell’infiammazione troviamo l’ultimo step dato dalla **riparazione**: vengono messi in atto meccanismi per ripristinare stato di benessere dei tessuti danneggiati.

Tra le sostanze antimicrobiche appartenenti all’immunità innata abbiamo il **complemento**, che è costituito da elementi contenuti nel siero in forma inattiva che si attivano a cascata.

Tra l’immunità innata ci sono anche **interferoni di I tipo**: sono prodotti da alcuni tipi di cellule soprattutto in seguito a infezioni virali.

3° LINEA DI DIFESA:

**IMMUNITÀ ADATTATIVA:**

Viene chiamata adattativa o **acquisita**, un tempo definita *specifica*. Sono dotate di recettori altamente specifici per l’antigene: i meccanismi dell’immunità adattativa **discriminano i diversi patogeni** (hanno quindi alta capacità discriminativa). Sono dotati di meccanismi effettori diversificati e soprattutto **hanno memoria immunologica**.

Anche in questo caso ci sono **barriere fisico-chimiche**, per cui a livello degli epiteli ci sono linfociti, anticorpi che vengono secreti livello delle mucose degli epiteli (soprattutto IgA), molecole circolanti quali anticorpi, citochine e cellule dell’immunità adattativa (linfociti T e B che sono cellule dotate di specificità di memoria che originano a risposta immune specifica).

**CONFRONTO IMMEDIATA-ADATTATIVA:**

Se confrontiamo l’innata e l’adattativa la grande differenza è che **INNATA** è **immediata**, non deve essere stimolata, è aspecifica ma comunque discrimina, **non è inducibile** (non aumenta ad un secondo incontro con lo stesso patogeno).

L’**ADATTATIVA** invece è prevalentemente **tardiva** (occorre qualche giorno perché linfociti T e B si attivino), è specifica ed **è inducibile** (un successivo incontro con lo stesso patogeno dà origine a una risposta molto più intensa).