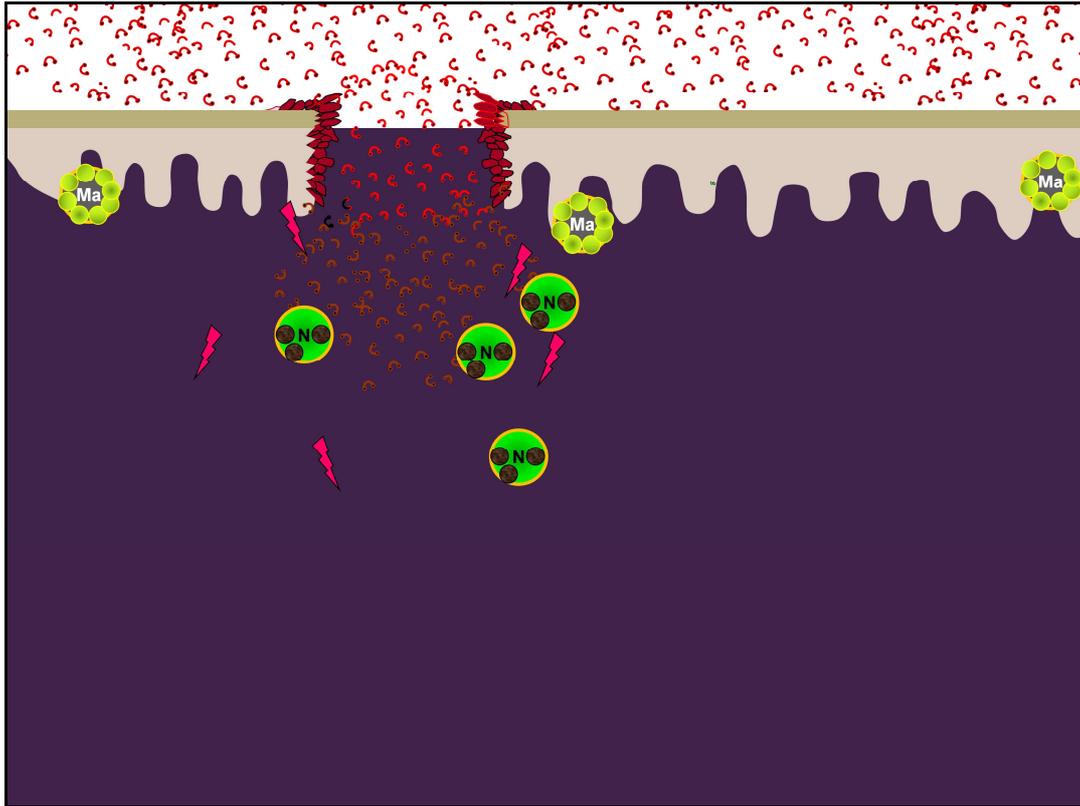


Quindi, in seguito ad una penetrazione all'interno dell'involucro (per esempio, ferita della cute o della mucosa), i microbi possono dividersi rapidamente aumentando così la loro possibilità di sopravvivere e creare danno. Le molecole dell'immunità innata presenti nei liquidi organici possono eliminare del tutto l'infezione, determinando così la guarigione dell'ospite, oppure possono limitare la carica microbica. In questo modo, i sistemi di difesa che si attivano successivamente all'invasione, possono controllare efficacemente l'invasione *(nel disegno i microbi attaccati dalle molecole dell'immunità naturale sono di un rosso più scuro)*.

I pochi microbi invasori che hanno superato le barriere fisiche e chimiche della cute o delle mucose, e che sono in qualche modo riusciti a sfuggire alla potente azione distruttiva delle molecole circolanti dell'immunità innata incontrano, quale successiva linea di difesa, diversi tipi di cellule che arrivano sul luogo dove è avvenuta l'invasione perché hanno percepito la presenza dei microbi.

I tessuti danneggiati, la coagulazione del sangue, i normali metaboliti prodotti dai batteri... costituiscono dei **segnali di pericolo** *(nel disegno rappresentati come fulmini rossi)* che, quando vengono percepiti, richiamano nel luogo dell'invasione le cellule dell'immunità innata. Inoltre, i **mastociti** o **mastzellen** (*Ma nel disegno*), strategicamente disposti nei tessuti più comunemente invasi dai microbi, dopo aver percepito la presenza di un'invasione si degranulano, liberando numerose molecole che richiamano le altre cellule dell'immunità naturale e provocano la dilatazione dei vasi sanguigni che irrorano la zona invasa. **Se vuoi saperne di più dei mediatori rilasciati dai mastociti e della loro azione biologica vedi BOX 1.**

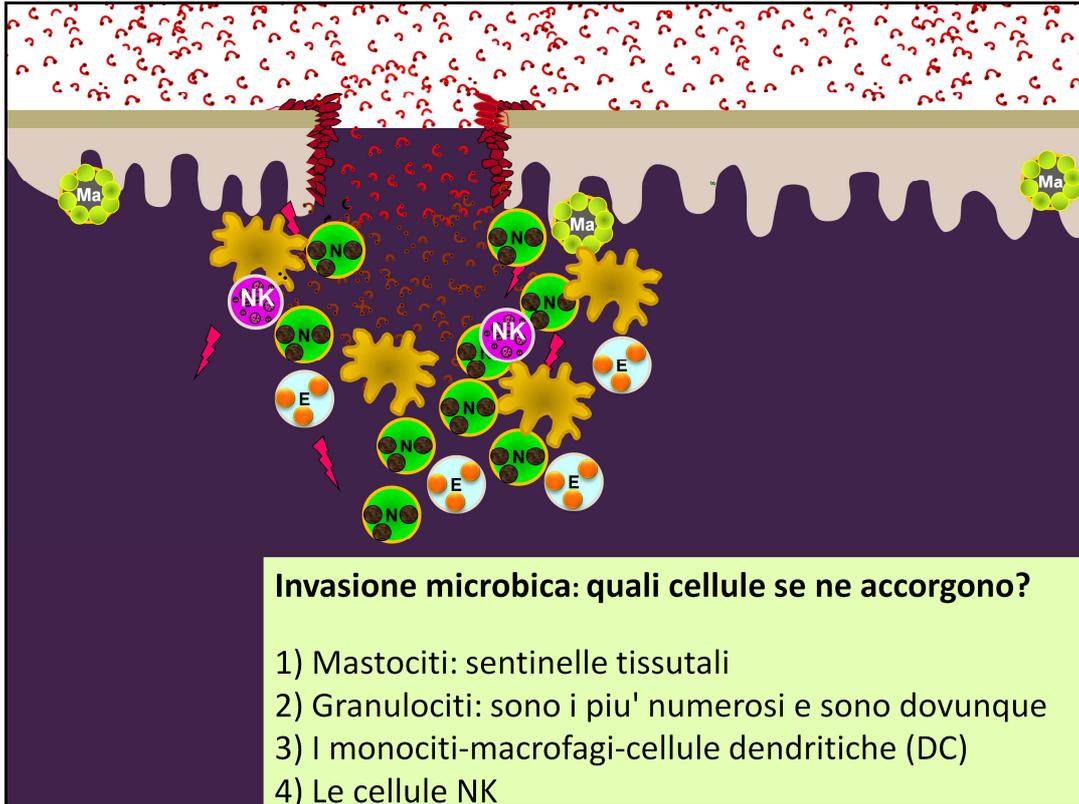


Il pochi microbi invasori che hanno superato le **barriere fisiche e chimiche della cute o delle mucose**, e che è un qualche sono riusciti a sfuggire alla potente azione distruttiva delle **molecole dell'immunità innata** incontrano, quale successiva linea di difesa, diversi tipi di cellule che arrivano sul luogo dove è avvenuta l'invasione perché hanno percepito la presenza dei microbi.

I tessuti danneggiati, la coagulazione del sangue, i normali metaboliti prodotti dai batteri... costituiscono dei **segnali di pericolo** (nel disegno rappresentati come **fulmini rossi**) che richiamano nel luogo dell'invasione **le cellule dell'immunità innata**. Queste cellule sono in grado di eliminare i microorganismi riconoscendo caratteristiche molecolari della struttura dei microbi che non ci sono nelle cellule umane. Queste caratteristiche sono condivise da molti microbi diversi, che vengono egualmente attaccati dalle cellule dell'immunità innata.

I **mastociti** o **mastzellen** (*Ma*, nel disegno), sono cellule sentinella strategicamente disposte nei tessuti che più comunemente vengono invasi dai microbi. Dopo aver percepito la presenza di un'invasione si degranulano, liberando numerose molecole che richiamano le altre cellule dell'immunità naturale e provocano la dilatazione dei vasi sanguigni che irrorano la zona invasa.

Le prime cellule che arrivano sono i **granulociti neutrofili** (nel disegno *N*). Tra i leucociti del sangue i neutrofili sono le cellule più numerose. Hanno il nucleo **polilobato** (con tanti lobi) che può assumere forme un po' diverse (**poli-morfo-nucleati**). I vasi sanguigni si dilatano in risposta ai segnali di pericolo ed ai segnali ricevuti dalle molecole rilasciate dai **mastociti**. Le pareti dei vasi dilatati presentano delle piccole fessure tra le cellule endoteliali che ne costituiscono le pareti. Proprio il nucleo polilobato dei granulociti consente loro di uscire dai vasi sgusciando tra queste piccole fessure.



Diverse ore dopo l'arrivo dei granulociti arrivano i **monociti-macrofagi**, cellule col nucleo molto grosso. Queste cellule riescono ad uscire solo quando i vasi sanguigni sono molto dilatati. Esse **fagocitano** i microbi e possono trasformarsi in **cellule dendritiche**, specializzate nell'attivazione dell'**immunità adattativa**. In risposta ad alcune invasioni arrivano anche le cellule **natural killer (NK)** che assomigliano molto ai linfociti. Le cellule **NK** sono subito pronte ad uccidere i loro bersagli.

Le funzioni svolte da ciascuno dei vari tipi di leucociti che intervengono per contrastare un'invasione microbica sono diverse. Inoltre, variazioni quantitative e qualitative del numero dei diversi tipi di leucociti presenti nel sangue o accumulati nel luogo d'invasione sono caratteristiche delle diverse malattie e hanno frequentemente un notevole significato diagnostico.

**1** Come fanno le cellule dell'immunità innata ad accorgersi che ci sono i microbi invasori?

Tramite recettori di membrana che riconoscono molecole tipiche dei microbi

**2** Quali sono le molecole tipiche dei microbi ed assenti nel corpo umano?

- a) proteine con residui terminali di mannosio
- b) Lipopolisaccaridi (LPS)
- c) RNA a doppia elica
- d) N-formil-metionil-peptidi
- e) .....

Per combattere contro i microbi è necessario poterli individuare. Per fare questo le cellule dell'immunità innata sono dotate di **recettori** in grado di riconoscere molecole (zuccheri o proteine) presenti sulla superficie dei microbi ma non presenti sulla superficie delle cellule dei mammiferi.

I recettori sulla membrana delle cellule dell'immunità innata si legano a molecole caratteristiche delle membrane, delle pareti dei microbi o del loro metabolismo.

Il legame dei recettori con queste molecole determina l'**attivazione delle cellule dell'immunità innata** e le rende capaci di eliminare il microbo riconosciuto.

Le molecole riconosciute dalle cellule dell'immunità innata sono presenti su molti microbi anche molto diversi, per cui le cellule dell'immunità innata non individuano un particolare tipo di microbo, ma con lo stesso recettore individuano microbi diversi.

Le molecole caratteristiche dei microbi, ma che non si trovano sulla superficie delle cellule umane, sono di varia natura e per molte di esse esiste un recettore specifico.

Per esempio, sulla parete dei batteri è frequente ritrovare proteine legate a residui di uno zucchero chiamato **mannosio**, che non è utilizzato dalle cellule del corpo umano. Le cellule dell'immunità specifica hanno recettori che legano il mannosio.

Il **lipopolisaccaride (LPS)** è una molecola batterica la cui presenza attiva in modo molto efficace le cellule dell'immunità innata che lo riconoscono con i "**recettori simili a Toll**" (**TLR**). Lo stesso tipo di recettore è anche in grado di riconoscere e legare gli RNA a doppia elica che sono acidi nucleici caratteristici di alcuni virus.

I **peptidi formilati** sono tipici metaboliti batterici, e la individuazione permette di scovare i batteri nascosti all'interno del corpo umano

Come fanno le cellule dell'immunità innata a eliminare i microbi, una volta che li hanno riconosciuti?

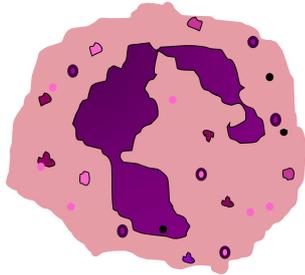
- a) Li bloccano
- b) Ne neutralizzano le attività biologiche
- c) Li mangiano (Fagocitosi)
- d) Li uccidono in vario modo
- e) Chiedono aiuto ad altre cellule
- f) Vengono guidate dagli anticorpi e dal complemento

Le cellule dell'immunità innata bloccano le invasioni dei microbi in diversi modi. Alcune di esse sono specializzate nell'elaborare sostanze che imbrigliano e neutralizzano i microbi, altre nel mangiarli (**fagocitosi**) e digerirli, altre invece nell'ucciderli (**lisi o citotossicità**) rilasciando nell'ambiente extracellulare molecole in grado di bucarne la membrana.

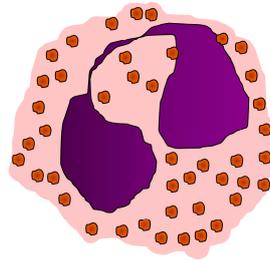
Tutte le cellule dell'immunità innata rilasciano sostanze (**citochine, chemochine o fattori solubili, vedi più avanti**) che richiamano nel luogo dell'invasione altre cellule; in questo modo organizzano una **reazione infiammatoria**. Alla reazione infiammatoria contro i microbi partecipano sia le cellule già presenti nei tessuti che sono invasi sia le cellule richiamate dal sangue.

Inoltre, l'azione delle cellule dell'immunità innata può essere **guidata dagli anticorpi** che reagiscono verso un particolare bersaglio e dal **complemento**.

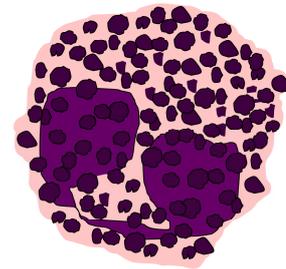
## I granulociti



Neutrofilo



Eosinofilo



Basofilo

Tutti i granulociti hanno:

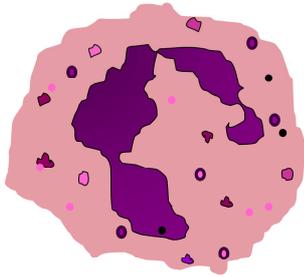
- il nucleo plurilobato che permette di sgusciare tra le fessure delle cellule delle pareti dei vasi sanguigni
- Il citoplasma con numerosi granuli
- Mediano l'ADCC e la degranulazione guidata da anticorpi

Incominciamo a parlare dei **granulociti**, che come abbiamo già visto sono le **cellule più numerose** e tra le **prime ad arrivare nel luogo dell'invasione**. I granulociti sono cellule di dimensioni circa doppie del globulo rosso. Nascono dal midollo osseo da **precursori staminali**. Sono caratterizzate dalla presenza di granulazioni nel citoplasma (dove il nome) e da un nucleo con tanti lobi (per cui i granulociti vengono anche chiamati **polimorfonucleati**, cellule dal nucleo che assume tante forme diverse).

I granuli del citoplasma hanno una diversa affinità verso i coloranti. In alcuni granulociti i granuli si colorano bene con i coloranti neutri (**granulociti neutrofili**), altri con i coloranti basici (**granulociti basofili**) ed altri con i coloranti acidi come l'eosina, un colorante comunemente utilizzato in istologia (**granulociti eosinofili**).

I granulociti difendono l'organismo contro infezioni batteriche, di funghi e di parassiti.

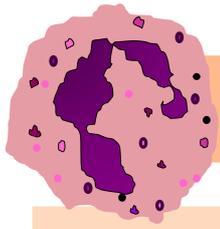
## I NEUTROFILI



- 12-12 micro di diametro
- Sono i più numerosi ed importanti
- Sono i primi ad arrivare nel luogo d'infezione
- Vita media molto breve (6 ore/ 3 giorni)

La regolazione della loro produzione è un problema molto importante

I **neutrofili** sono i **leucociti** più numerosi, rappresentano circa il 70% dei leucociti circolanti nel sangue. Il loro nucleo è suddiviso in 2-5 lobi, collegati da un sottile filamento di materiale nucleico. Il citoplasma è trasparente, con numerosi piccoli granuli. Nel **sangue**, i neutrofili aumentano nel corso di infezioni, principalmente durante quelle sostenute da batteri.

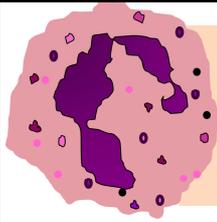


## La regolazione della produzione dei neutrofili è un problema importante

- Per mantenere un adeguato numero di neutrofili, quelli persi devono essere continuamente rimpiazzati ( $10^{11}$  neutrofili maturi al giorno)
- Precursori ematopoietici staminali nel **midollo osseo**
- Questa produzione è regolata da varie citochine e fattori di crescita tra cui il **N-CSF**

Nei tessuti i neutrofili hanno una **vita media** di circa **3 giorni** mentre i neutrofili circolanti nel sangue, in condizioni normali si autodistruggono dopo **6 ore** mediante un meccanismo di **morte cellulare programmata** chiamata **apoptosi** e vengono poi fagocitati e quindi eliminati dai macrofagi residenti nel fegato e nella milza. La breve vita media dei neutrofili richiede che essi debbano essere continuamente prodotti.

Come tutte le cellule del **sangue**, i **neutrofili** prendono origine da cellule **progenitrici staminali** del **midollo osseo**. La produzione e la messa in circolo dei granulociti neutrofili dal deposito midollare è regolata dal “fattore che stimola la formazione di colonie di neutrofili” (**N-CSF**, dall’inglese Neutrophil Colony Stimulating Factor), una molecola che appartiene alla famiglia delle **citochine**. La secrezione di **N-CSF** causa l’aumento del numero di granulociti neutrofili presenti nel sangue circolante.



## Come fanno i neutrofili ad arrivare nella zona invasa?

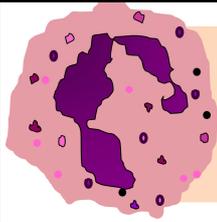
Sono guidati da vari recettori che percepiscono:

- a) Segnali dati dalle cellule endoteliali attivate
- b) La presenza di batteri (TLR, recettori del mannosio...)
- c) Segnali dati dall'attivazione del complemento
- d) Fattori chemiotattici (citochine e chemochine)

Il compito fondamentale dei neutrofili è quello di **catturare** e **distuggere microbi extracellulari** che i neutrofili riconoscono con i recettori presenti sulla membrana cellulare. La loro fuoriuscita dai **vasi sanguigni (estravasazione o marginazione)** e la **migrazione** verso il luogo d'infezione è guidata da una serie di segnali (**fattori chemiotattici**) percepiti dai recettori di membrana. Questi recettori percepiscono anche i segnali delle **cellule endoteliali** attivate dai microbi o dalle **mastzellen** o da altre cellule che si sono accorte dell'invasione.

**I fattori chemiotattici** sono le molecole che orientano la mobilità delle cellule dell'**immunità innata**. Quelli che guidano la fuoriuscita dei granulociti neutrofili dai **vasi sanguigni** e la migrazione nei tessuti sono secreti dai **linfociti T** oppure sono prodotti dagli stessi **microbi** o sono **fattori** della **cascata del complemento** attivati in seguito all'infezione.

Nel **sangue**, circa la metà dei neutrofili aderisce alle **cellule endoteliali** della parete dei vasi sanguigni, pronti a migrare nei tessuti in cui vi sia un'**infezione**. Infatti i neutrofili sono le prime cellule del sistema immunitario a raggiungere il sito dell'infiammazione.



## Come fanno i neutrofili a bloccare l'invasione dei microbi?

Una volta arrivati sul sito dell'invasione, i neutrofili mettono in atto funzioni principali:

- ✓ Fagocitosi e digestione dei batteri ingeriti
- ✓ Secrezione di reti (NET: neutrophil extracellular traps) (*effetto spiderman*)
- ✓ Degranolazione (*effetto kamikatzé*)

I neutrofili mettono in atto tre potenti meccanismi distruttivi: la **fagocitosi**, la **secrezione di reti (NET)** (in inglese) e la **degranolazione**.

La secrezione all'esterno della cellula di fibre della matrice extracellulare (**NET**) consente ai neutrofili di intrappolare i microbi e di impedire la loro replicazione. I neutrofili lanciano vere e proprie reti che intrappolano i microbi con un effetto non tanto differente da quello di Spiderman.

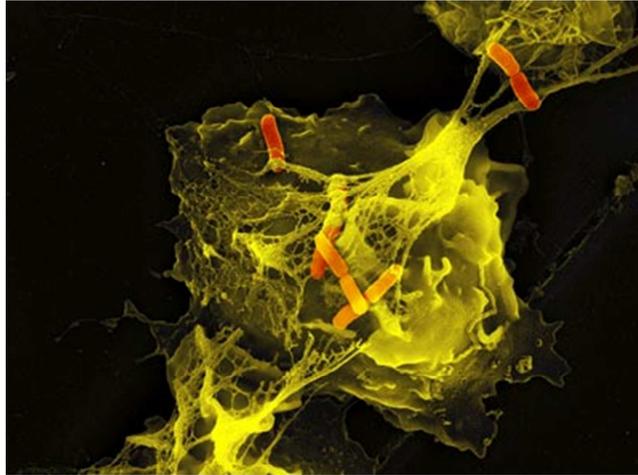
Un altro meccanismo attraverso cui i neutrofili eliminano i batteri extracellulari quando li raggiungono nel sito di infezione, è la **degranolazione**. Essa consiste nel rilascio all'esterno della cellula del contenuto dei granuli intracitoplasmatici. Nei granuli ci sono numerose sostanze ad azione anti-microbica, tossiche anche per le cellule dell'organismo. Il rilascio improvviso delle sostanze contenute nei granuli ha un effetto devastante: non solo i microbi ma anche le cellule dei tessuti intorno vengono gravemente danneggiati. Degranolandosi il neutrofilo si suicida con un vero e proprio effetto kamikatzé.

E' per questo motivo che, nel corso di alcuni processi infiammatori, i granulociti neutrofili degenerano e costituiscono, insieme al materiale fagocitato, il cosiddetto *pus*.

I **granuli** di neutrofili si dividono in granuli definiti **primari** o **secondari** a seconda delle loro affinità a coloranti istologici. I granuli primari sono più piccoli di quelli secondari e sono colorabili in lilla con la colorazione di Giemsa. Tra i numerosi enzimi contenuti nei **granuli primari** ricordiamo il **lisozima** che, tagliando il legame tra gli zuccheri costituenti la parete cellulare dei batteri, portano alla morte di questi ultimi. I granuli secondari sono pochi ma di maggiori dimensioni di quelli primari e si possono colorare con l'azzurro di metile. Tra le sostanze contenute nei granuli secondari ricordiamo invece, la **lattoferrina**, una proteina che legandosi al ferro e quindi sottraendolo al metabolismo batterico esercita un'importante azione antibatterica.

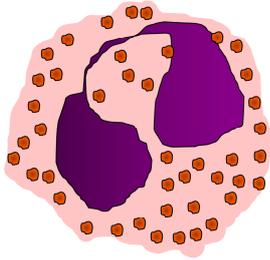
# Le NET

*i neutrofili come spiderman*



Max Planck Institute and for infection biology

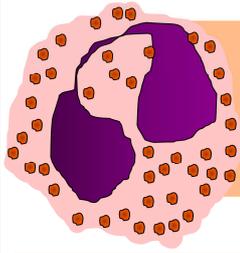
## GLI EOSINOFILI



- Grandi come i neutrofili, nucleo bilobato, granuli basici nel citoplasma
- Sono il 2-4% dei leucociti del sangue ma molto numerosi nei tessuti dove sono 100 volte di più che nel sangue (pelle, mucosa intestinale, respiratoria, genitale)
- Vita media 18 ore nel sangue, giorni o settimane nei tessuti

Gli **eosinofili** rappresentano tra il **2 ed il 4%** dei leucociti presenti nel sangue. Sono caratterizzati dalla presenza di un nucleo bilobato e dalla presenza di numerosissimi **granuli basici** nel citoplasma contenenti sostanze in grado di eliminare i **parassiti**. Essi sono particolarmente efficaci nel contrastare le **infezioni da elminti** (vermi). Possono tuttavia rispondere anche a livello delle **vie respiratorie** ad infezioni da parte di virus o a **livello intestinale** ad invasioni da parte di batteri e funghi.

Il numero degli eosinofili nel sangue aumenta in seguito ad infezioni da **elminti** ed in manifestazioni **allergiche**. La loro **vita media** nel sangue è di circa **18 ore**, mentre nei tessuti, dove sono **100 volte più numerosi**, possono sopravvivere e svolgere le loro funzioni effettrici per **giorni** o anche **settimane**.



## Come fanno gli eosinofili a bloccare le invasioni dei microbi?

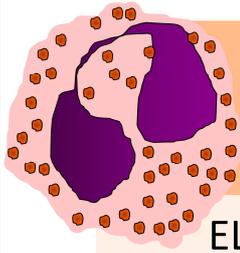
L'azione degli eosinofili è fondamentale analoga a quella dei neutrofili ma:

Sono particolarmente coinvolti nella resistenza alle infezioni da elminti (vermi) e da altri parassiti e nelle reazioni allergiche

Reagiscono con una massiccia degranulazione, mentre hanno una limitata fagocitosi

Gli **eosinofili** sono particolarmente efficaci nel contrastare le infezioni da **elminti** e da altri **parassiti**. Possono tuttavia rispondere anche a livello delle vie respiratorie ad infezioni da parte di **virus** o a livello intestinale (dove sono maggiormente localizzati in assenza di infezioni) ad invasioni da parte di **batteri** e **funghi**.

Una massiccia **degranulazione** è il principale meccanismo con cui gli eosinofili eliminano i parassiti. Gli eosinofili hanno una scarsa capacità di fagocitare gli invasori.



## Eosinofili e risposta agli elminti

### ELMINTI:

- per lo più extracellulari
- dimensioni: cm-m
- diversi stadi di sviluppo nel corso dell'infezione
- infezioni croniche latenti
- sopravvivenza nell'ospite: 20-30 anni

La reazione agli elminti si basa sulla risposta degli eosinofili, l'attivazione mastociti e la produzione di anticorpi



I **granulociti basofili (basofili)** e le **mastzellen (mastociti)** sono cellule diverse ma simili per molti aspetti. La principale differenza sta nel fatto che i basofili sono principalmente nel **sangue** mentre le **mastzellen** nei **tessuti**, dove svolgono la funzione di cellule sentinella. I basofili e le mastzellen derivano dalla stessa **cellula staminale midollare** e la loro maturazione è guidata dalle stesse citochine. Anche dal punto di vista **morfologico** le due cellule sono simili in quanto hanno un citoplasma pieno di granuli contenenti istamina e presentano sulla membrana plasmatica il recettore ad alta affinità per gli anticorpi. A differenza dei basofili, i mastociti sono presenti quasi esclusivamente nei **tessuti**.

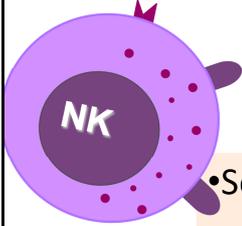
Quando si attivano, i basofili e le mastzellen esercitano due tipi di risposta: a) liberazione immediata di **precursori preformati** come l'**istamina** b) produzione e secrezione di mediatori lipidici come le **ciclossigenasi** e le **prostaglandine** e la secrezione di **citochine**. Quando rilasciate in piccole quantità queste sostanze guidano il processo infiammatorio. La massiva liberazione di queste sostanze attiva lo **shock anafilattico**.

I basofili, che normalmente si trovano nel circolo ematico, possono uscire dai vasi sanguigni e raggiungere i siti in cui vi siano processi infiammatori.

Partecipano ai fenomeni allergici mediati dalle **immunoglobuline (anticorpi)** della classe E (Ig E) (*vedi più avanti*).

Le mastzellen, così come i basofili, presentano delle **Ig E** *attaccate* alle loro membrane. Quando l'**antigene (allergene)** si lega a queste IgE, le mastzellen o i granulociti basofili si attivano.

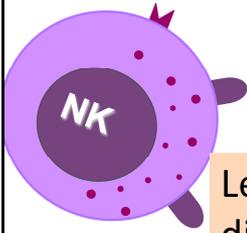
I grandi granuli citoplasmatici dei **basofili** e delle **mastzellen** contengono molecole che regolano i processi infiammatori tra cui l'**istamina**.



## Le cellule Natural Killer (NK)

- Sono grandi linfociti con granuli nel citoplasma
- Nascono da precursori nel midollo osseo
- Sono il 10-15% dei linfociti del sangue ed il 3-4% dei linfociti della milza
- Sono i linfociti spontaneamente presenti nei polmoni, nel fegato, nella decidua uterina e nei villi intestinali.
- Migrano nei linfonodi in risposta ad uno stimolo infiammatorio

Le cellule **natural killer** (uccisori naturali, **NK**) prendono origine, anch'esse, da un precursore midollare e si differenziano nel sangue dove assumono l'aspetto di **grandi linfociti** con **numerosi piccoli granuli** nel citoplasma. Una volta raggiunta la maturazione si localizzano nella milza, nei linfonodi, nei polmoni e nella mucosa intestinale, o restano nel sangue. Le cellule NK svolgono un ruolo importante nel controllo delle **infezioni virali** e della **crescita tumorale**.



## Le cellule Natural Killer (NK)

Le cellule NK percepiscono due tipi di segnali di attivazione:

1. Segnali che provengono dalla cellula bersaglio
2. Segnali dell'ambiente: le citochine

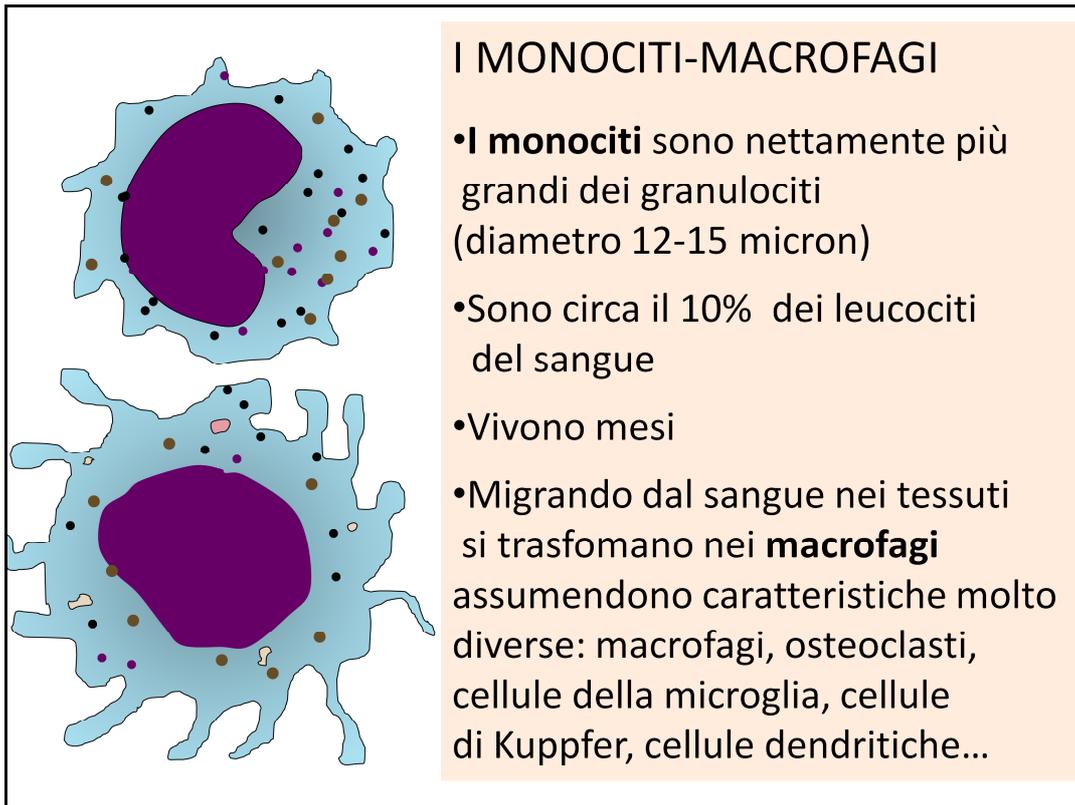
A questi segnali, le cellule NK rispondono in due modi:

1. Uccidendo la cellula riconosciuta
2. Rilasciano citochine e chemochine

Le cellule **NK** si attivano immediatamente non appena percepiscono i segnali che derivano direttamente dalla cellula bersaglio o da altre cellule immunitarie.

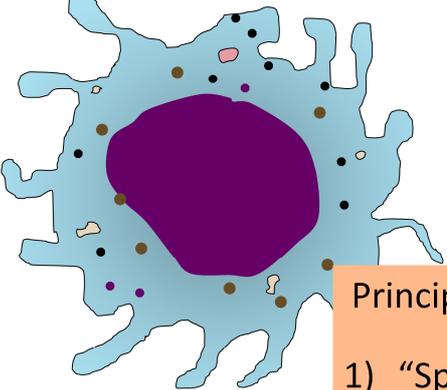
Una volta attivate, le cellule NK **uccidono** rapidamente la cellula bersaglio o guidano la reazione infiammatoria secernendo numerose **citochine**.

L'uccisione delle cellule bersaglio avviene mediante il rilascio di **perforine**, molecole capaci, in breve tempo di bucare la membrana della cellula bersaglio. Nei buchi della membrana plasmatica fatti dalle perforine entrano i **granzimi**, proteine che digeriscono le strutture del citoplasma della cellula in cui entrano. La cellula attaccata dalle perforine e dai granzimi spesso va incontro al "suicidio" apoptotico.



I **monociti-macrofagi** prendono anch'essi origine da precursori staminali nel midollo osseo. Entrano nel sangue come **monociti**, cellule caratterizzate dalla presenza di un grande nucleo reniforme e di un citoplasma finemente granulare. I monociti circolano nel sangue per un tempo variabile tra 8 e 80 ore, per poi **migrare nei tessuti** dove si differenziano in **macrofagi** in grado di sopravvivere per **mesi**.

I macrofagi assumono forme, funzioni e nomi diversi a seconda della localizzazione tissutale. Nel sistema nervoso centrale sono noti come **cellule della microglia**, nei sinusoidi epatici sono chiamati **cellule di Kupffer**, nelle vie respiratorie sono denominati **macrofagi alveolari**, nell'osso prendono il nome di **osteoclasti**.

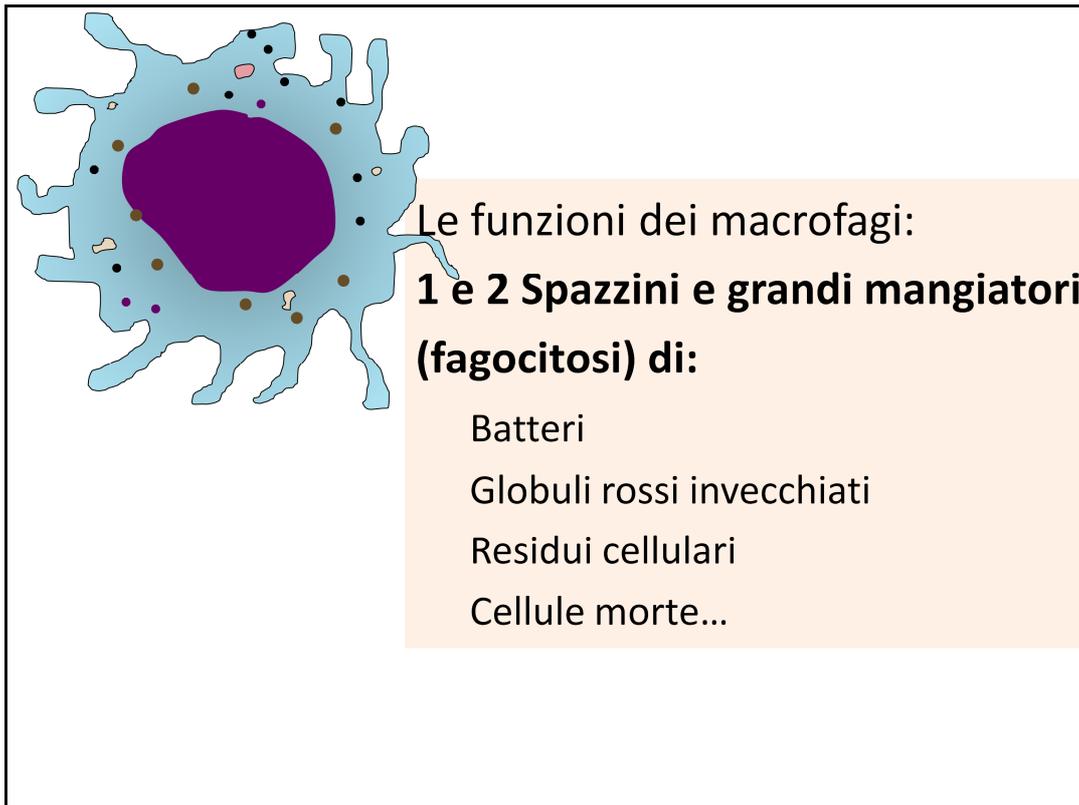


L'azione dei macrofagi è complessa, varia e molto importante

Principali attività dei macrofagi

- 1) “Spazzini”
- 2) Fagocitosi professionista (dove il nome)
- 3) Secrezione di citochine e altre sostanze
- 4) Uccisione dei microbi e cellule estranee
- 5) Presentazione dell'antigene e differenziazione in cellule dendritiche

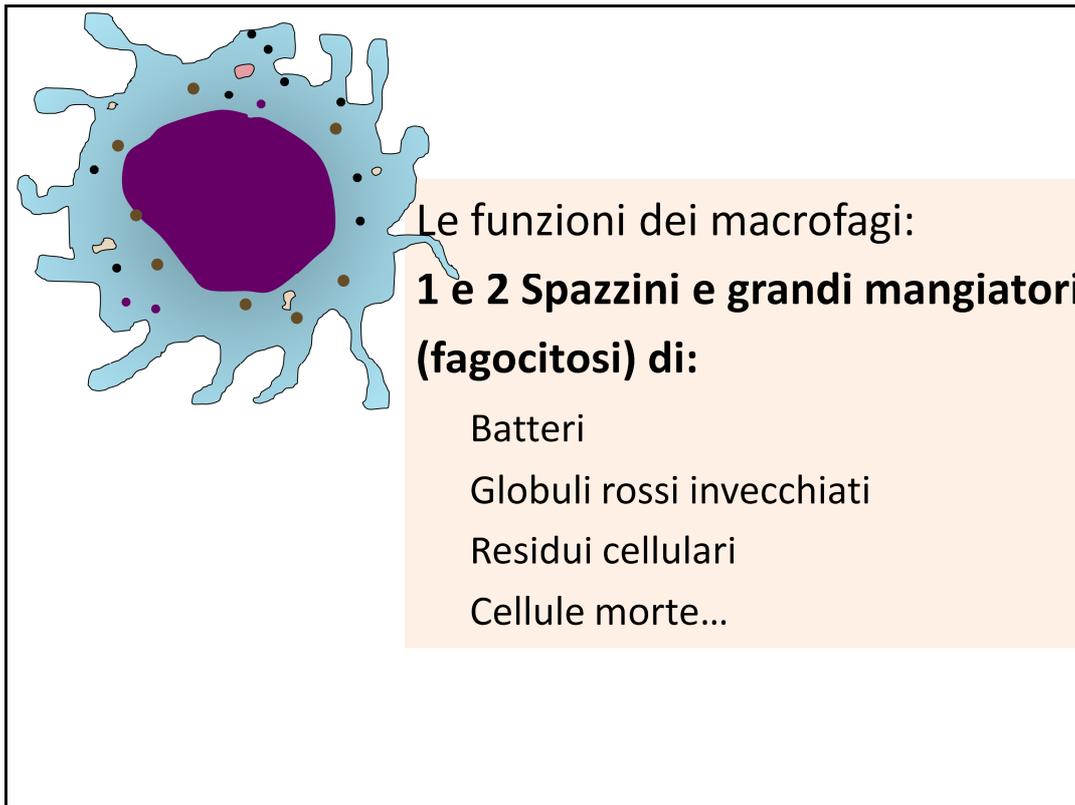
I macrofagi, differenziandosi nei vari tessuti, assumono ruoli e funzioni assai diverse, tutte fondamentali per la sopravvivenza dell'organismo. Sono le cellule che continuamente rimuovono i resti delle cellule morte e le cellule danneggiate, fagocitandole. Ma sono anche le cellule che collaborano alla regolazione delle risposte infiammatorie e all'uccisione dei microbi, sia rilasciando **radicali reattivi dell'ossigeno**, sia fagocitandoli. Infine, **presentano** ai **linfociti T** le sostanze che hanno ingerito ed attivano una risposta **immunitaria adattativa**. Questa funzione viene svolta principalmente dai monociti che si trasformano in **cellule dendritiche**.



I macrofagi esplicano la loro attività fagocitando i microbi, le cellule morte o danneggiate, come per esempio i globuli rossi invecchiati.

La **fagocitosi** (il mangiare) dei microbi e delle sostanze estranee è un meccanismo di difesa antico ed efficace, che è messo in opera dai granulociti e dai macrofagi. I macrofagi, il cui nome vuole indicare sia che sono grandi mangiatori sia che sono mangiatori di grandi particelle, svolgono la fagocitosi in modo professionale.

La fagocitosi è una forma specializzata di **endocitosi** che è di fondamentale importanza per il processo di eliminazione non solo degli invasori ma anche di elementi dell'organismo inutilizzabili o danneggiati. In questo senso i macrofagi svolgono l'importante funzione di "spazzini", fagocitando proteine denaturate, globuli rossi invecchiati e prodotti derivanti dalla distruzione di cellule vecchie o danneggiate.

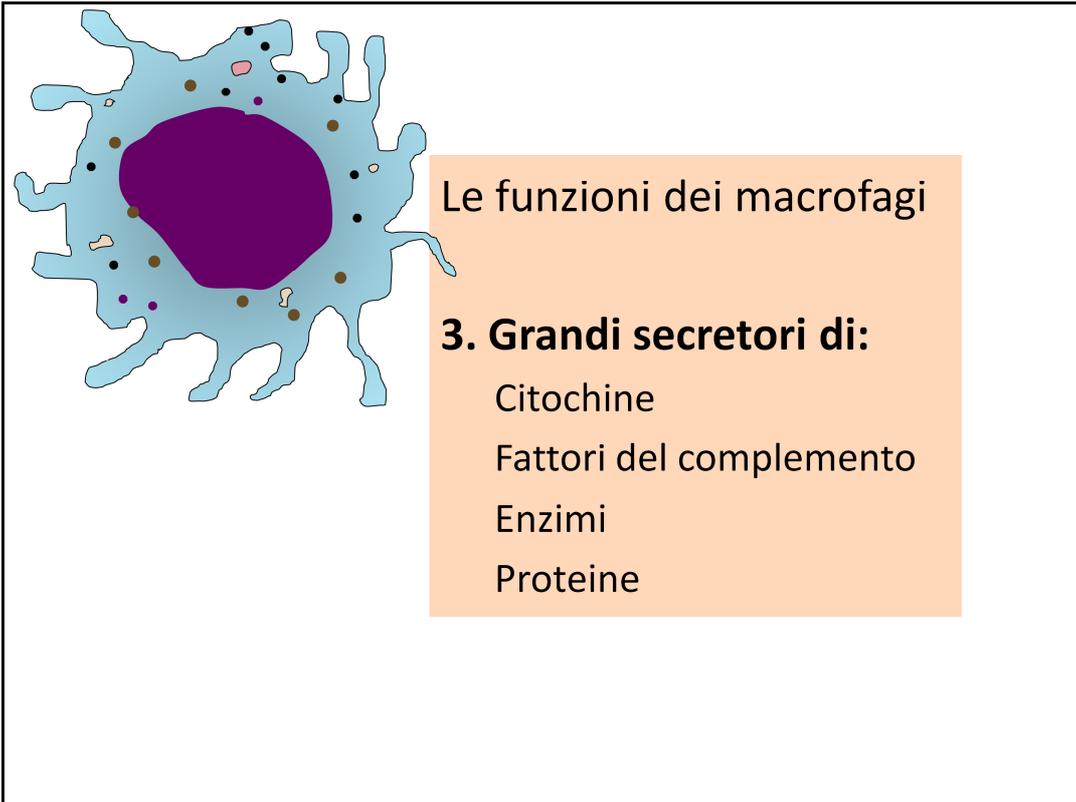


La **fagocitosi** può essere suddivisa in fasi: riconoscimento della particella da fagocitare, il legame della particella, la sua endocitosi e digestione.

Per prima cosa le cellule devono arrivare nel luogo in cui sono presenti i microbi o le particelle da fagocitare. Questo è reso possibile dal fatto che i microbi spesso producono sostanze che attirano le cellule del sistema immunitario (sostanze ad attività **chemotattica**) e che le invasioni, in genere, portano alla secrezione di **segnali di pericolo**.

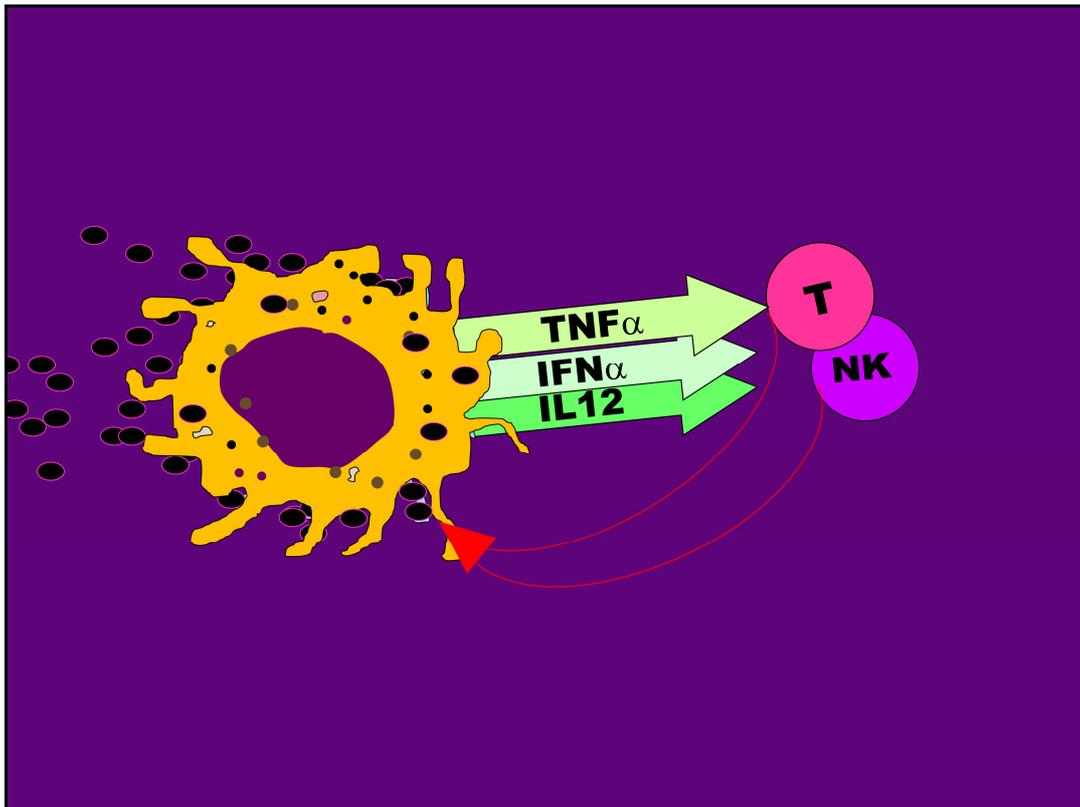
In secondo luogo, le particelle da fagocitare devono essere riconosciute e legate alla membrana della cellula che fagocita. Questo tipo di legame è reso possibile dalla presenza di recettori sulla membrana cellulare della cellula che fagocita. Questi recettori legano varie strutture delle particelle e dei microbi tra cui principalmente gli **zuccheri**. In altri casi invece, i fagociti riconoscono le particelle o i microbi ricoperti di **anticorpi** o quelli su cui si sono depositate le **proteine del complemento** (particelle e microbi **opsonizzati**). Le particelle ed i microbi opsonizzati vengono fagocitati alta efficienza.

Dopo aver legato la particella o il microbo da fagocitare, la membrana plasmatica dei fagociti si invagina e i batteri vengono internalizzati nella cellula dentro vescicole che sono chiamate **vescicole di endocitosi**. Queste vescicole si fondono con i **lisosomi** presenti nel citoplasma e gli enzimi digestivi contenuti in essi, così come le **sostanze battericide** e i **radicali reattivi dell'ossigeno**, denaturano e digeriscono ciò che è stato endocitato. Le molecole che sono utili alla cellula, vengono riutilizzate, quelle non utili vengono invece eliminate.



Oltre alla fagocitosi, i macrofagi secernono molte delle sostanze presenti nella parte liquida del sangue (il **plasma**).

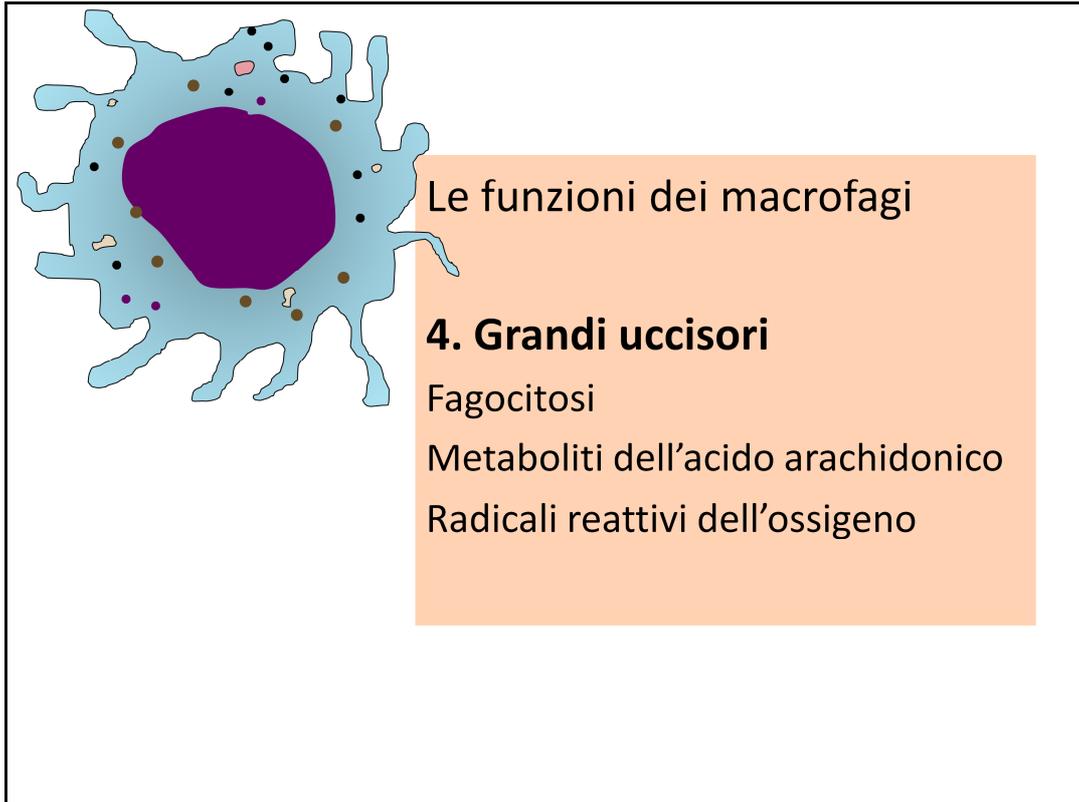
Essi infatti producono i **fattori del complemento**, le **proteine della coagulazione del sangue**, vari **enzimi**, la **fibronectina**, ed i **metaboliti dell'acido arachidonico**. In seguito ad attivazione essi producono **citochine** e **chemochine**.



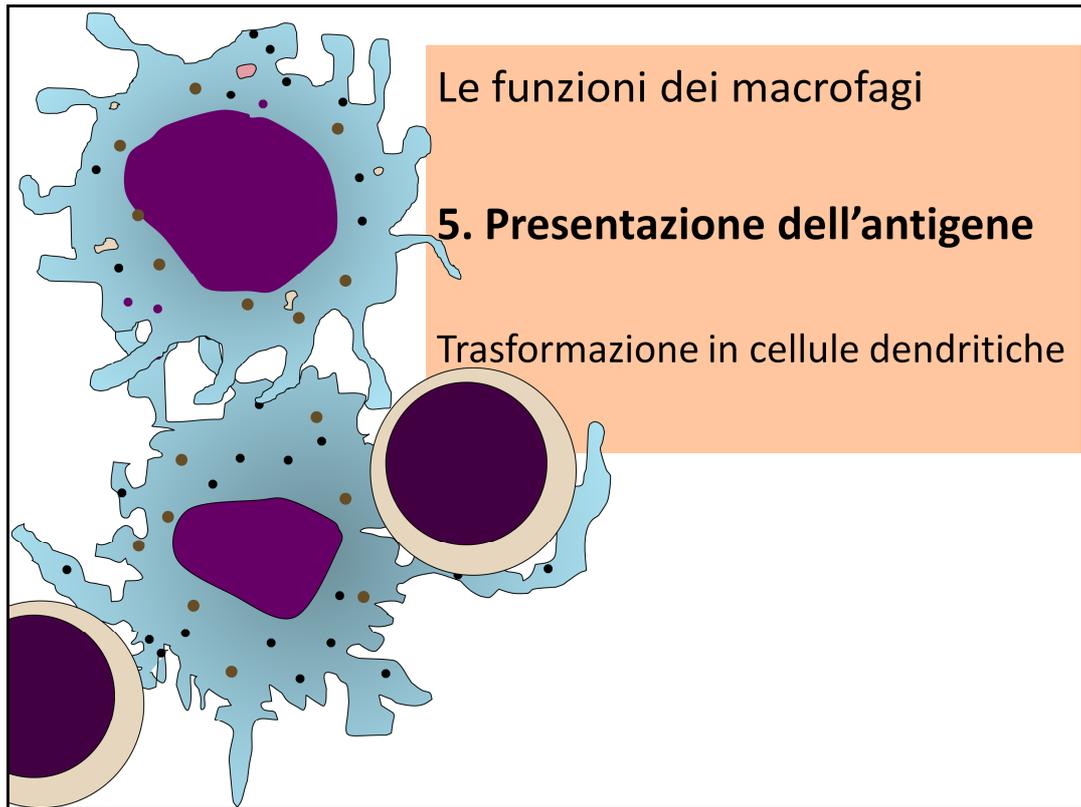
I macrofagi riconoscono i microbi, li **fagocitano** e li distruggono. In questo processo i macrofagi si attivano (**macrofago attivato**, nel disegno cellula col citoplasma arancione): attivano il **metabolismo**, aumentano il **consumo di ossigeno**, e attivano, in modo intenso, le loro **funzioni**. I macrofagi vengono attivati non solo dai prodotti dei microbi ma anche da molte **citochine**.

Tra le funzioni tipiche dei **macrofagi attivati** c'è la secrezione di **citochine**. Il **fattore di necrosi tumorale (TNF)**, gli interferoni (**IFN**) e l'interleuchina 12 (**IL-12**) sono alcune delle citochine tipicamente secrete dai macrofagi attivati.

Queste citochine agiscono, attivando le cellule **NK**, i linfociti **T** e le altre cellule dell'**immunità innata**. Le citochine secrete dai macrofagi agiscono anche sui macrofagi stessi causando l'aumento del loro metabolismo, della fagocitosi e della loro capacità di distruggere i batteri fagocitati. Inoltre l'**IL-12** insieme al **TNF** stimola anche la produzione di grandi quantità di **IFN-gamma** da parte delle cellule **NK**, e l'**IFN-gamma** è fondamentale nel controllo di alcune infezioni.

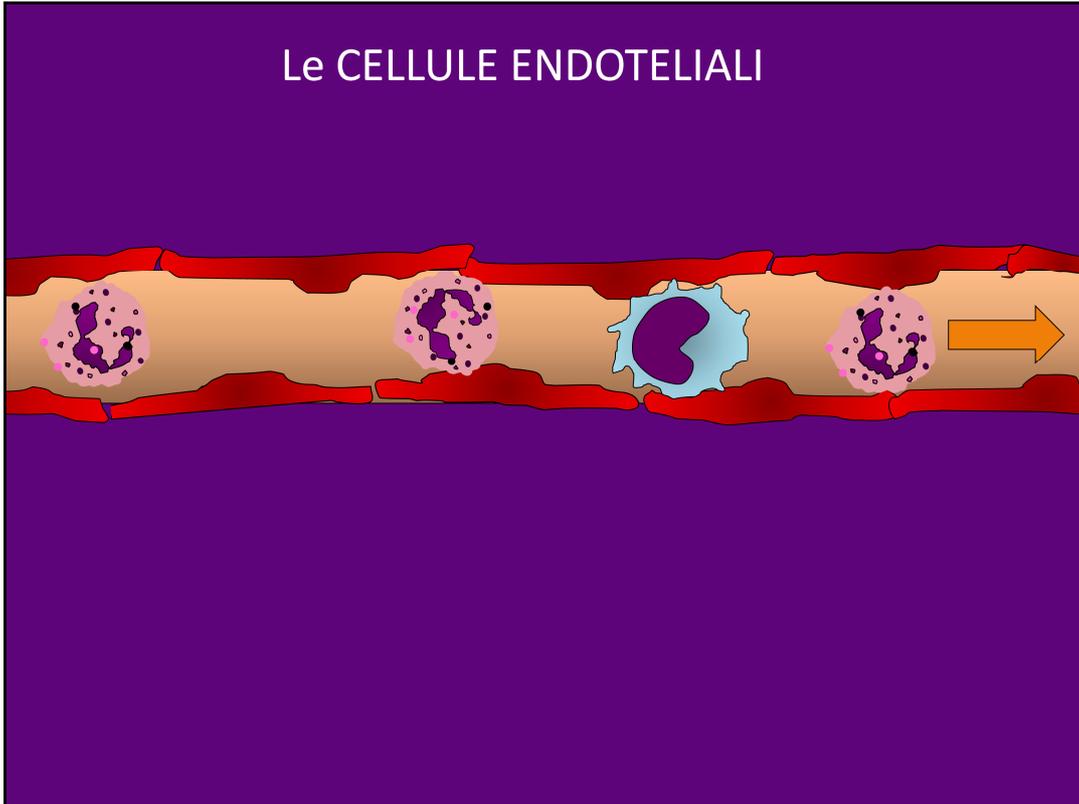


I macrofagi nel corso del processo infiammatorio hanno inoltre una potente attività anti-microbica e grande capacità di uccidere le cellule riconosciute come estranee o danneggiate. Questa attività viene espletata anche grazie alla produzione di **metaboliti dell'acido arachidonico** e **sostanze ossidanti** molto potenti come il perossido d'idrogeno ( $H_2O_2$ ) e **radicali reattivi dell'ossigeno**.

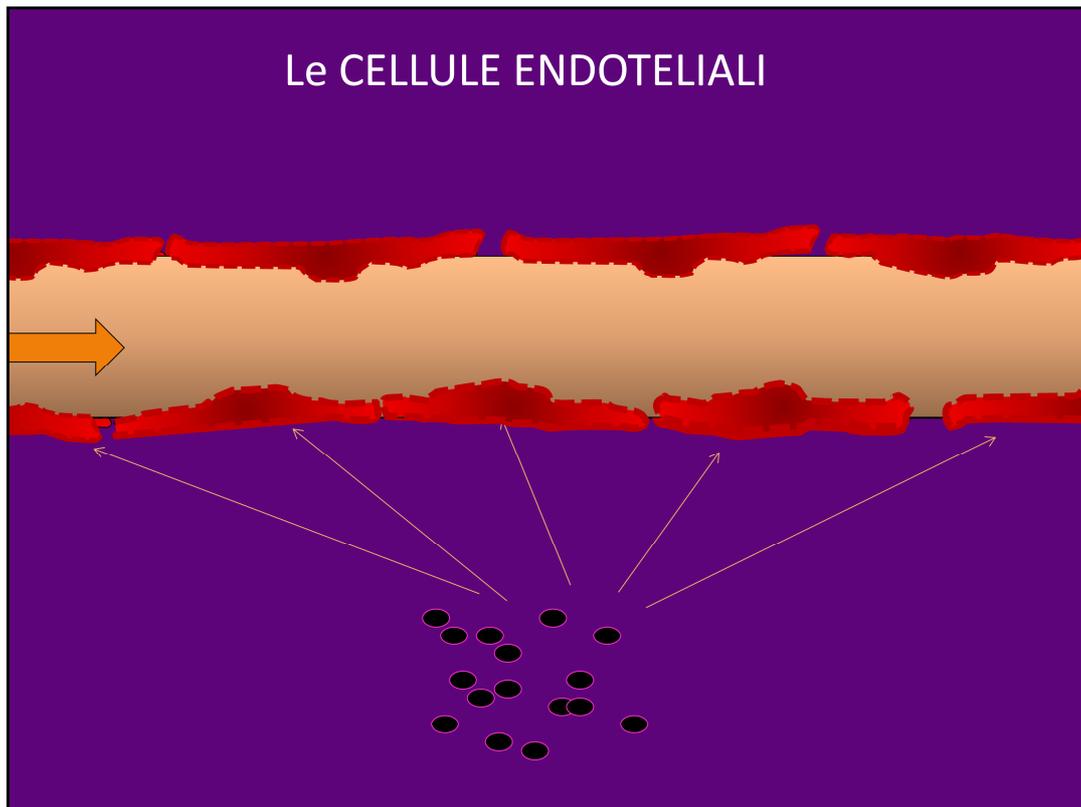


Le **cellule dendritiche** sono caratterizzate dalla presenza di prolungamenti ramificati del citoplasma (**dendriti**). La funzione principale delle cellule dendritiche è quella di portare gli antigeni ai linfonodi dove li “presentano” ai **linfociti T**. Le **cellule di Langherans**, nel derma, sono cellule dendritiche molto efficaci nel captare gli antigeni che penetrano la cute e nel trasportarli ai linfonodi drenanti.

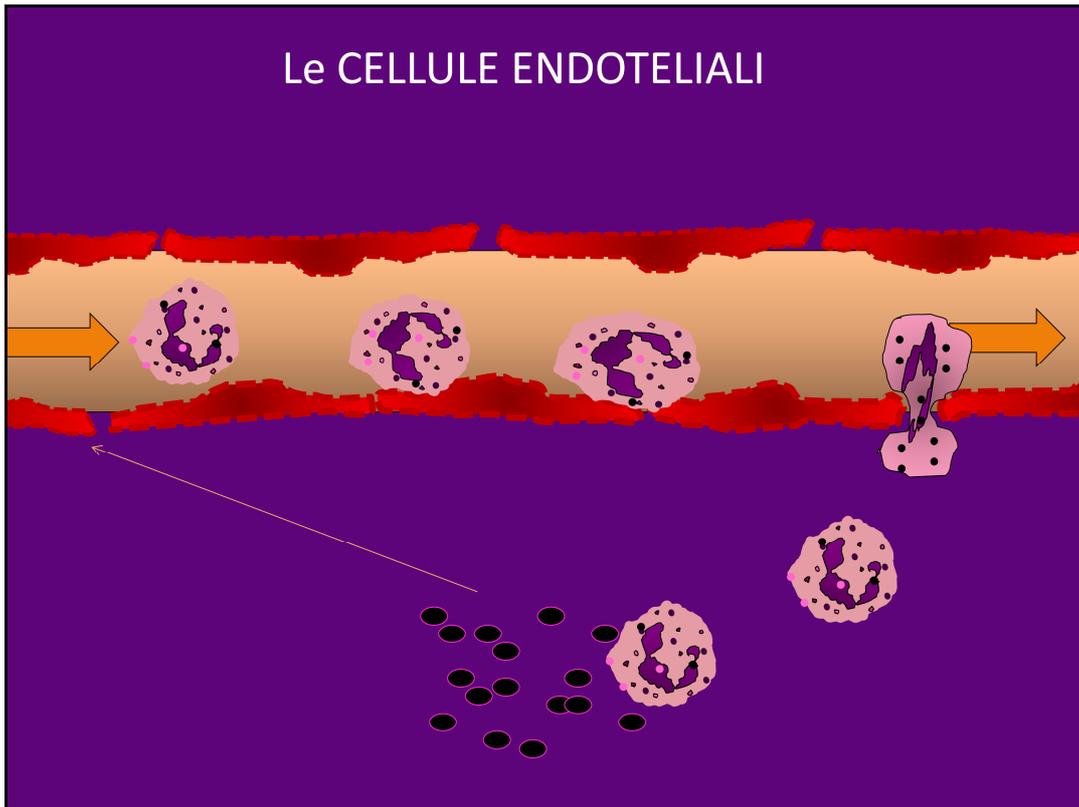
## Le CELLULE ENDOTELIALI



Le **celle endoteliali** costituiscono le pareti dei piccoli vasi in cui scorre il sangue. Non sono pareti inerti, ma cambiano a seconda dei segnali ambientali. In reazione a segnali infiammatori e di pericolo le cellule endoteliali si attivano.



Le celle **endoteliali attivate** dai segnali infiammatori e di pericolo **si dilatano** provocando un aumento considerevole del **diametro del vaso** e, di conseguenza della portata del sangue. Le cellule endoteliali attivate diventano anche più appiccicose perché esprimono numerose **molecole d'adesione**.



Le cellule **endoteliali attivate** dilatate creano vasi più grandi ma non più completamente stagni. Dalle fessure che si formano tra le cellule endoteliali dilatate fuoriescono sia il plasma che le molecole in esso contenute (anticorpi, sostanze anti-microbiche...). Quando le fessure tra le cellule endoteliali diventano più grandi permettono la fuoriuscita dai vasi (**extravasazione** o **marginazione**) delle cellule del sangue.

L'extravasazione è favorita dal fatto che le molecole d'adesione espresse dalle cellule endoteliali attivate si legano alle membrane delle cellule del sangue, rallentandone la corsa nel sangue e facendole sempre più aderire alle pareti dei vasi. Una volta fermati dalle molecole d'adesione, i leucociti possono sgusciare tra le fessure tra le cellule endoteliali ed uscire verso i tessuti.

I **granulociti**, grazie al **nucleo plurilobato** sono le prime cellule che escono dai vasi e raggiungono il sito d'invasione.

## Quali sono i tempi delle reazioni dell'immunità innata?

**Subito:** Molecole pre-esistenti all'invasione

**Minuti:** Attivazione dei sistemi a cascata e allarme (Coagulazione del sangue, complemento..)

**1-2 ore:** Risposta dei vasi sanguigni:

Attivazione delle cellule endoteliali

Vasodilatazione, permeabilizzazione degli endoteli, edema

Espressione di molecole d'adesione sugli endoteli, liberazione di fattori chemiotattici da parte delle cellule infiammatorie ed endoteliali

I microbi invasori si replicano molto rapidamente. Quindi, per essere efficace, la reazione dell'immunità innata deve essere la più rapida possibile.

Pochi minuti dopo l'invasione vengono attivate diverse vie enzimatiche tra cui **la cascata del complemento**, il **sistema delle chinine** e della **coagulazione del sangue**. Una particolare chinina, **la bradichinina**, stimola i recettori per il dolore presenti nella cute creando un segnale di allarme per l'individuo. Inoltre l'attivazione della coagulazione del sangue porta alla formazione del coagulo che impedisce ulteriori invasioni. Le piastrine, coinvolte nella formazione del coagulo rilasciano le **bradichine**.

La risposta infiammatoria messa in atto dai meccanismi dell'immunità naturale svolge un ruolo protettivo nei confronti delle infezioni e delle lesioni (**necrosi, fratture ossee, ferite, ustioni**). Essa si mette in moto rapidamente, è di breve durata (infiammazione acuta) ed è caratterizzata da dolore, rossore, calore e gonfiore del sito infetto o danneggiato. Questa reazione locale si completa dopo circa 1-2 ore dall'invasione. Si osserva l'aumento del diametro dei vasi (**vasodilatazione**) che porta ad un aumento del flusso sanguigno locale, aumento della permeabilità dei vasi capillari (**edema**) e attivazione della cellule endoteliali che esprimendo molecole di adesione e secernendo fattori chemiotattici che facilitano la migrazione dei leucociti nei tessuti (**estravasazione**).

## Quali sono i tempi delle reazioni dell'immunità innata?

**4-6 ore:** Fuoriuscita dei neutrofili dai vasi  
Secrezione di molecole antibatteriche  
Fuoriuscita dei macrofagi dai vasi  
Attivazione dei macrofagi  
Produzione di citochine

**8-10 ore:** Alcune citochine (TNF- $\alpha$  e IL-1) attivano gli endoteli (coagulazione) e inducono la febbre (ipotalamo anteriore)

Dopo 4-6 ore, nel sito di infezione giungono per primi i **neutrofili**, seguiti dai **monociti** che si differenziano in **macrofagi attivati**. L'attivazione dei macrofagi e dei neutrofili comporta la secrezione di numerose **citochine** e l'eliminazione diretta dei batteri mediante la secrezione di molecole ad attività antibatterica. Dopo circa 8-10 ore, la risposta infiammatoria locale è accompagnata da una risposta sistemica chiamata **risposta di fase acuta**. Alcune delle citochine prodotte dai macrofagi come il **TNF- $\alpha$** , l'**IL-1** e l'**IL-6** hanno anche effetti a distanza. In particolare, agendo sull'**ipotalamo anteriore**, inducono la **febbre**. L'innalzamento della temperatura corporea riduce la capacità di sopravvivere dei virus e di molti microbi: infatti la maggior parte dei microbi cresce male a temperature più elevate rispetto a quella fisiologica di 36-37°C.

Quali sono i tempi delle reazioni dell'immunità innata?

**12 ore-** : Le citochine (IL-6 e l' IL-1) inducono la reazione epatica  
Produzione delle proteine della fase acuta

L'ulteriore effetto indotto dal **TNF- $\alpha$** , dall' **IL-1** e dall'**IL-6**, conosciuto come **risposta di fase acuta**, si osserva tardivamente dopo circa 12 ore.

In questo caso le citochine agiscono sugli **epatociti (reazione epatica)** determinando un cambiamento della quantità di alcune proteine nel plasma. Fra le proteine della fase acuta la più nota è la **proteina C reattiva**, una molecola costituita da cinque subunità identiche, che legandosi alla membrana dei batteri **attiva il complemento** e **attiva la fagocitosi (opsonizzazione)**. La quantità di proteina C reattiva presente nel **plasma** può aumentare fino a circa **1000 volte** in poche ore e pertanto viene spesso utilizzata per seguire l'andamento della malattia infiammatoria.

Come fanno le cellule dell'immunità innata a eliminare i microbi, una volta che li hanno riconosciuti?

- a) Li bloccano
- b) Ne neutralizzano le attività biologiche
- c) Li mangiano (Fagocitosi),
- d) Li uccidono in vario modo

**e) Chiedono aiuto ad altre cellule**

f) Vengono guidate dagli anticorpi e dal complemento (**BOX 3**)

I **segnali dell'invasione** (**danno dei tessuti, coagulazione del sangue...**), i **metaboliti dei microbi**, e le sostanze messe in circolo dai **mastociti** o dalle prime cellule che percepiscono i segni dell'invasione attivano la risposta **immunitaria innata** agendo anche sulle **cellule endoteliali** dei vasi sanguigni che irrorano la zona invasa.

L'extravazazione dei granulociti e dei macrofagi è in parte guidata da questi segnali. Ma sia le cellule endoteliali attivate che le cellule immunitarie coinvolte nella reazione immunitarie rilasciano una serie di altri segnali che, agendo a breve distanza, fanno arrivare nella zona dell'invasione altre cellule immunitarie e ne attivano e guidano l'azione difensiva.

Queste sostanze rilasciate dalle cellule immunitarie per richiamare ed attivare altre cellule ed altri meccanismi di reazione sono **le citochine**.