

# IMMUNOLOGIA

STUDIO DELL'IMMUNITA'

STUDIO DELLE DIFESE VERSO LE INFEZIONI

STUDIO DEL SISTEMA DI PROTEZIONE E DI  
DIFESE VERSO CIO' CHE E' ESTRANEO (*NON-  
SELF*)

immunis = esonerato, esentato da obblighi

# Testi

- Immunobiologia Janeway et al (2009) Piccin
- Immunologia cellulare e molecolare  
Abbas AK et al. (2008) sesta edizione Elsevier
- Immunologia Pier, Lyczak, Wetzeler (2006)  
Piccin

# Programma di Immunologia

## Orario di ricevimento

lunedì dalle 10:30 alle 11:30, oppure per contatto telefonico, o per email

## Altre notizie

indirizzi e-mail: [ciro.abbondanza@unina2.it](mailto:ciro.abbondanza@unina2.it)

telefono: Prof. **Ciro Abbondanza** 081 566 7568 o  
081 566 7565

# Programma

## Parte generale

sistema immune e suoi componenti  
meccanismi biologici per la risposta  
normale

## Immunopatologia

basi delle principali alterazioni della  
risposta

Metodi di studio dell'immunità o/e del  
sistema immunitario

# Programma

## Obiettivi del Corso:

alla fine del Corso lo studente dovrà aver acquisito le conoscenze fondamentali sulle basi cellulari e molecolari della risposta immunitaria innata e di quella adattativa, sulla loro integrazione dinamica e sui meccanismi di controllo delle risposte. Dovrà, altresì, conoscere le principali patologie causate da anomalie delle cellule immunocompetenti e/o delle loro interazioni.

## STORIA DELLE CONSCENZE CIRCA L'IMMUNITA'

-osservazioni empiriche di resistenza a certe malattie già contratte

mitridatismo degli Antichi Greci

-in Cina effettuavano e in Asia Occidentale la variolizzazione descritta alla Royal Society da un mercante John Lister 1700

la pratica di piccole perforazioni cutanee effettuate a Costantinopoli fu portata da Lady Mary Wortley Montagu nel 1721

AN  
*INQUIRY*  
INTO  
THE CAUSES AND EFFECTS  
OF  
THE VARIOLÆ VACCINÆ,  
A DISEASE  
DISCOVERED IN SOME OF THE WESTERN COUNTIES OF ENGLAND,  
PARTICULARLY  
*GLOUCESTERSHIRE,*  
AND KNOWN BY THE NAME OF  
**THE COW POX.**

BY EDWARD JENNER, M. D. F. R. S. &c.

— QUID NOBIS CERTIUS IPSIS  
SENSIBUS ESSE POTEST, QUO VERA AC FALSA NOTEMUS.

LUCRETIUS.

London:  
PRINTED, FOR THE AUTHOR,  
BY SAMPSON LOW, N<sup>o</sup>. 7, BERWICK STREET, SOHO:  
AND SOLD BY LAW, AVE-MARIA LANE; AND MURRAY AND HIGHLEY, FLEET STREET.

1798.

Frontespizio della 1<sup>a</sup> edizione (1798) di  
*Inquiry Into the Causes and Effects of ... the  
Cow Pox* (Jenner).



-Edward Jenner (1749-1823)  
la prima esperienza descritta  
e pubblicata della immunità  
conferita mediante  
la forma di variola di vacca

# **BREVE CRONOLOGIA DEI TRAGUARDI IMPORTANTI DELL'IMMUNOLOGIA**

- 1798 Edward Jenner: Vaccinazione con la variola bovina**
- 1880 Louis Pasteur: Vaccini attenuati.**
- 1883 Elie I.I. Metchnikoff: Fagocitosi, teoria della difesa cellulare.**
- 1888 Pierre P. E. Roux e A. E. J. Yersin: Tossine batteriche.**
- 1890 Emil A. von Behring e Shibasaburo Kitasato: Antitossina, inizio della sieroterapia.**
- 1893 Waldemar M. W. Haffkine: Prima vaccinazione di massa in India.**
- 1893 Richard F. J. Pfeiffer e Vasily I. Isaef: Lisi immunologica dei microbi, batteriolisi.**
- 1894 Jules J. B. V. Bordet: Attività complementare ed anticorpale nella batteriolisi.**
- 1896 Herbert E. Durham e Max von Gruber: Agglutinazione specifica.**
- 1896 George F. I. Widal e Arthur Sicard: Test per la diagnosi della febbre tifoide (test di Widal) sulla base della reazione di Gruber-Durham.**
- 1900 Karl Landsteiner: Gruppi ematici A B O.**
- 1900 Jules I. B. V. Bordet e Octave Gengou: Reazione di fissazione del complemento.**
- 1901 Max Neisser e R. Lubowski: Deviazione del complemento (questa fu scoperta indipendentemente da Friedrich Wechsberg nello stesso anno ed è conosciuta come il fenomeno di Neisser- Wechsberg).**
- 1902 Charles R. Richet e Paul J. Portier: Anafilassi.**
- 1903 Nicholas M. Arthus: Lesioni necrotiche specifiche; fenomeno di Arthus.**
- 1903 Àlmroth E. Wright e Stewart R. Douglas: Reazioni di opsonizzazione.**
- 1905 Clemens P. von Pirquet \* e Bela Schick: Malattia da siero.**
- 1906 Clemens P. von Pirquet: Introdusse il termine di allergia.**
- 1910 Henry H. Dale e George Barger: Isolamento dell'istamina.**
- 1910 Henry H. Dale e Patrick Playfair Laidlaw: Dimostrazione della contrazione allergica del muscolo da parte dell'istamina.**

- 1910 William Henry Schultz: Test di Schultz-Dale per l'anafilassi.**
- 1910 (Francis) Peyton Rous: Immunologia tumorale virale sperimentale.**
- 1921 Albert L. C. Calmette e Camille Guérin: Vaccinazione con BCG (II vaccino, preparato all'inizio nel 1906, fu impiegato in via sperimentale su neonati dal 1921 al 1924 e poi in vaccinazione di massa**
- 1921 Cari W. Prausnitz e Heinz Kustner: Reazioni cutanee (cutireazioni).**
- 1923 Gaston Ramon: Tossina difterica modificata con la formaldeide per produrre «l'anatossina» (tossioide).**
- 1928 Gregory Shwartzman: Reazioni necrotiche, fenomeno di Shwartzman.**
- 1930 Friedrich Breini e Felix Haurowitz: Teoria dello stampo della reazione anticorpale.**
- 1935-36 Michael Heidelberger e Forrest E. Ken dall: Anticorpi puri; reazioni di precipitazione quantitativa.**
- 1938 Ame Wilhelm Tiselius e Elvin A. Kabat: Dimostrazione che gli anticorpi sono gammaglobuline.**
- 1942 Albert H. Coons et al.: Coniugazione con fluorescina; immunofluorescenza.**
- 1942 Jules T. Freund: Adjuvanti.**
- 1942 Uoyd D. Felton: Non responsività immunologica.**
- 1942 Karl Landsteiner e Merrill W. Chase: Trasporto cellulare della sensibilità nelle cavie (l'ipersensibilità ritardata era stata studiata fin dagli anni '30).**
- 1944 Peter Brian Medawar e Frank Macfarlane Burnet: Teoria della tolleranza immunologica acquisita.**
- 1945 Robm R. A. Coombs, R. R. Race e A. E. Mourant: Test dell'antiglobulina per gli anticorpi incompleti Rh.**
- 1946 Jacques Oudin: Reazione di precipitazione in gel.**
- 1948 Astrid E. Fagraeus: Sintesi anticorpale nelle plasmacellule.**
- 1948 Órjan Ouchterlony e Stephen D. Elek: Doppia diffusione degli antigeni e degli anticorpi in gels.**

- 1948-49 Elvin A. Kabat, W. T. J. Morgan, W. M. Watkins et al.: Struttura degli antigeni gruppo ematici ABO.**
- 1952 Ogdon Carr Bruton: Agammaglobulinemia nell'uomo.**
- 1952 James F. Riley e Geoffry B. West: Istamina nelle mastcellule.**
- 1953 Pierre Grabar e C. A. Williams: Immunolettroforesi.**
- 1955-57 Neis K. Jeme e Frank Macfarlane Burnet: Teoria della selezione clonale, scoperta delle carenze immunologiche umane.**
- 1956 Ernest Witebsky e Noel R. Rose: Induzione dell'autoimmunità negli animali.**
- 1957 H. Hugh Fudenberg e Henry G. Kunkel: 'Macroglobuline con attività anticorpale (ad esempio agglutinine da freddo, fattore reumatoide).**
- 1959 R. R. Porter, Geraid M. Edelman e Alfred Nisonoff: Struttura e formazione delle molecole anticorpali.**

# PREMI NOBEL

	<b><i>RICERCATORE</i></b>	<b><i>Nazione</i></b>	<b><i>Ricerca</i></b>
1901	Emil von Behring	Germania	Antitossine sieriche
1905	Robert Koch	Germania	Immunità cellulare contro la tubercolosi
1908	Elie Metchnikoff.	Russia	Ruolo della fagocitosi (Metchnikoff) e delle
	Paul Ehrlich	Germania	antitossine (Ehrlich) nell'immunità
1913	Charles Richet	Francia	Anafilassi
1919	Jules Bordet	Belgio	Batteriolisi mediata dal complemento
1930	Karl Landsteiner	Stati Uniti	Scoperta dei gruppi sanguigni umani
1951	Max Theiler	Sud Africa	Sviluppo del vaccino contro la febbre gialla
1957	Daniel Bovet	Svizzera	Antistaminici
1960	F. Macfarlane Burnet	Australia	Scoperta della tolleranza immunitaria acquisita
	Peter Medawar	Gran Bretagna	
1972	Rodney R. Porter	Gran Bretagna	
	Gerald M. Edelman	Stati Uniti	Struttura chimica degli anticorpi
1977	Rosalyn R. Yalow	Stati Uniti	Sviluppo del saggio radioimmunologico
1980	George Snell	Stati Uniti	
	Jean Dausset	Francia	Complesso maggiore di istocompatibilità
	Baruj Benacerraf	Stati Uniti	
1984	Cesar Milstem	Gran Bretagna	
	Georges E Köhler	Germania	Anticorpi monoclonali
	Niels K. Jerne	Danimarca	Teorie sulla immunoregolazione
1987	Susumu Tonegawa E.	Giappone	Riarrangiamento genico nella produzione anticorpale
1991	Donnall Thomas	Stati Uniti	
	Joseph Murray	Stati Uniti	Immunologia dei trapianti
1996	Peter C. Doherty	Australia	
	Rolf M. Zinkernagel	Svizzera	Specificità della risposta immunitaria cellule-mediata .

# Immunità verso

sostanze estranee di origine non biologica

sostanze estranee di origine biologica

esseri viventi estranei

virus

batteri

parassiti unicellulari

pluricellulari  
animale: metazoi,  
elminti  
vegetali: funghi,

Come osservare il  
fenomeno dell'immunità ?

# MISURA DELL'IMMUNITA'

MORTE

MALATTIA

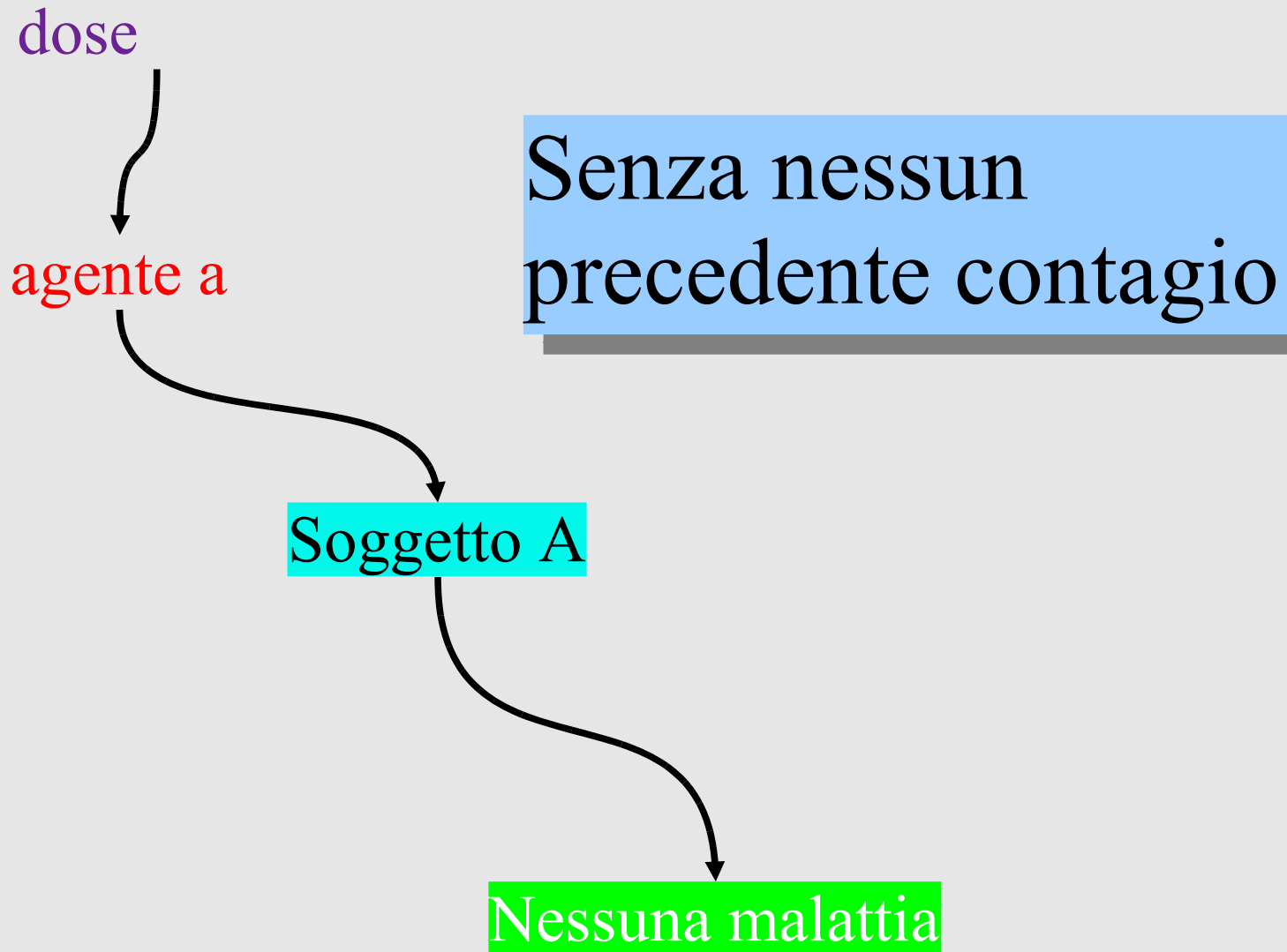
NESSUNA  
MALATTIA



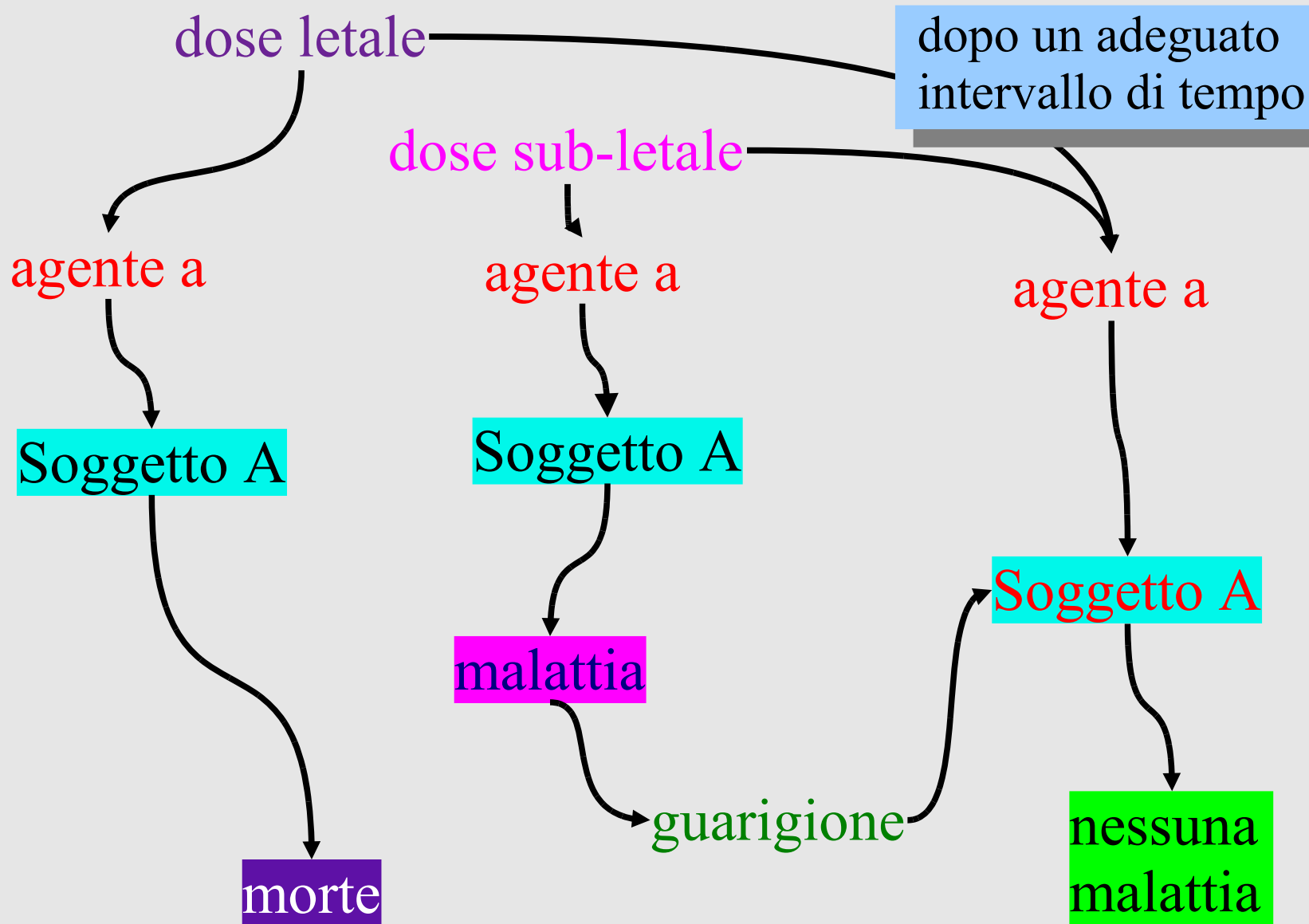
INTENSITA' TEMPO  
ESTENSIONE ANATOMICA

GUARIGIONE

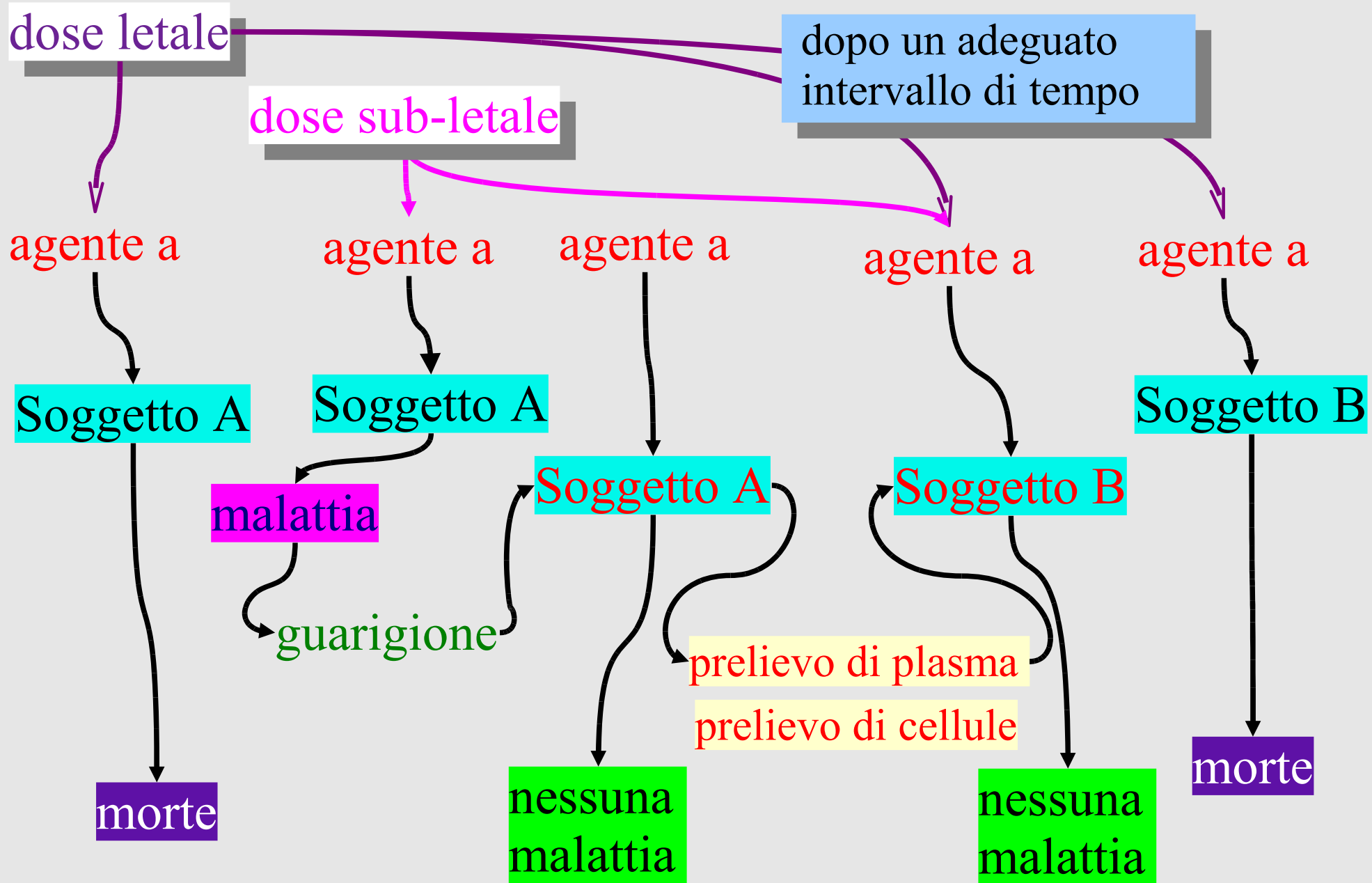
# L'immunità aspecifica può impedire l'infezione dopo il contagio



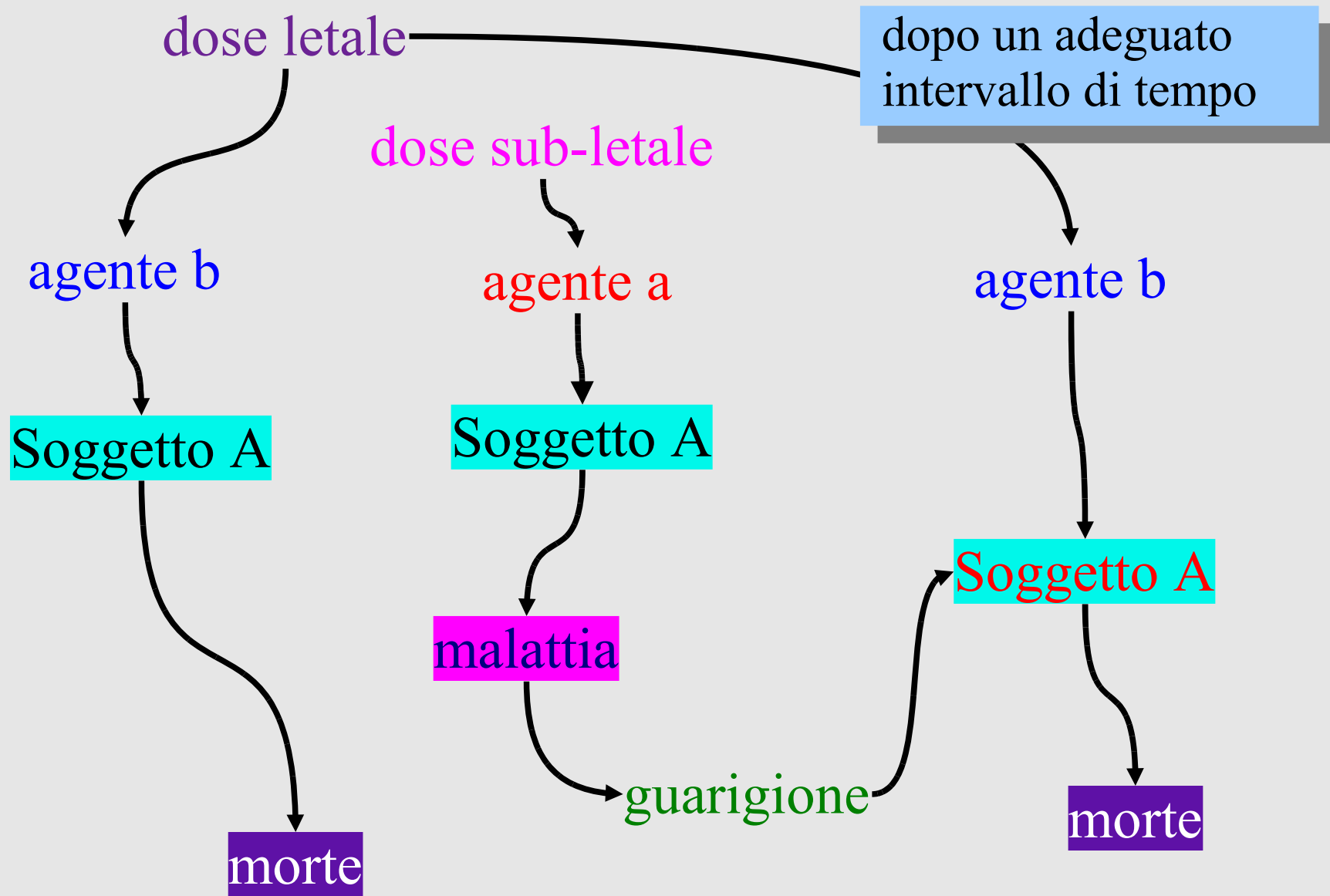
# L'immunità specifica conferisce memoria immunitaria dopo il primo contagio



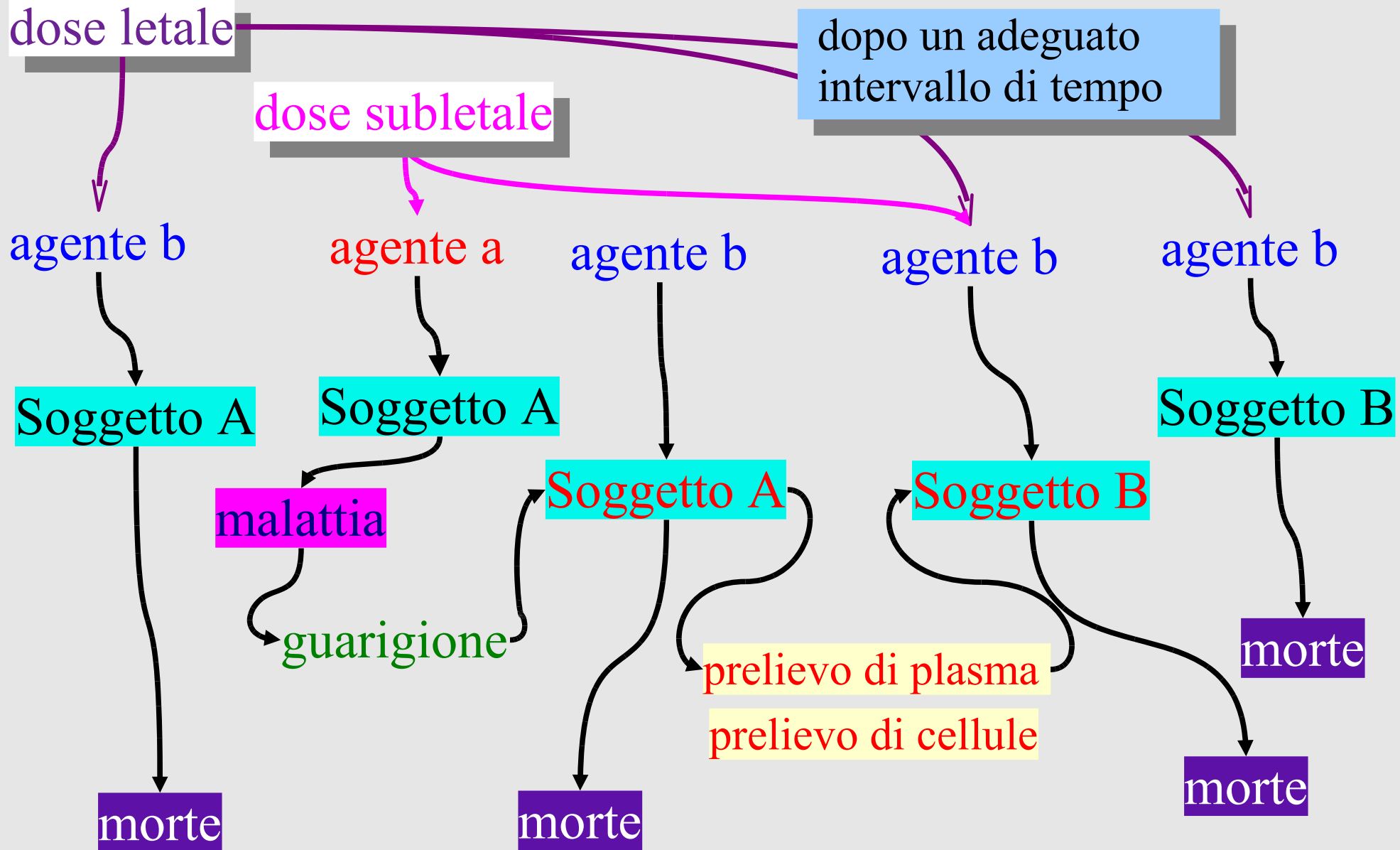
L'immunità specifica può essere trasferita come adottiva in soggetti non immuni



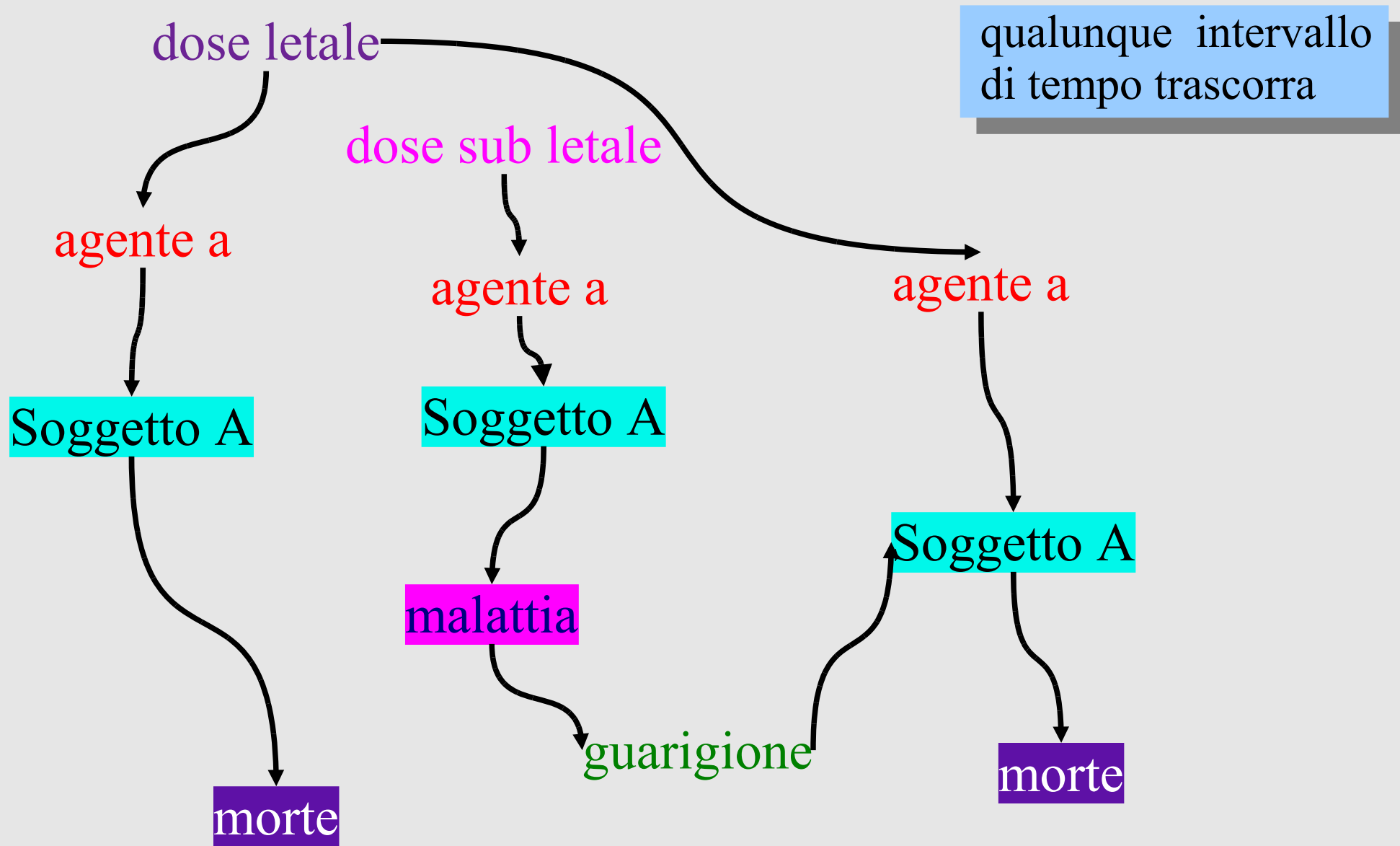
# L'immunità specifica attiva la memoria solo verso l'agente del primo contagio



# L'immunità specifica adottiva in soggetti non immunizzati conserva la specificità



# L'immunità aspecifica non produce memoria verso l'agente del primo contagio



# L'immunità aspecifica verso un'agente promuove immunità anche verso agenti diversi

qualunque intervallo di tempo trascorra

dose non  
patologica

agente b

Soggetto A

Nessuna malattia

dose sub letale

agente a

Soggetto A

malattia

Guarigione

dose non  
patologica

agente b

Soggetto A

Malattia  
mite

Guarigione più rapida

dose sub letale

agente a

Nessuna malattia

Le molecole, le cellule e gli organi  
coinvolti nell'immunità costituiscono  
il **SISTEMA IMMUNE**

# immunità

**naturale  
innata  
non specifica**

**adattativa  
acquisita  
specifica**



innata

RISPOSTA

specifica

immediata

precoce

tardiva

barriere

-anatomiche

cute, mucose, pelo,  
annesse cutanei

-fisiologiche

Fisiche

chimico-fisiche

temperatura

pH

ioni

biochimiche

molecole basso peso

difensine,  
Interferoni,  
chemochine,  
acidi grassi

proteine,  
polimeri

MBP,  
SAA, PCR,

Molecole nelle secrezioni  
Proteine sieriche

enzimi

lisozima,  
pepsina, tripsina,

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it) fibrinogenesi, complemento

LINFOCITI

ANTICORPI

# INFIAMMAZIONE

## RISPOSTA AL DANNO TESSUTALI

RUBOR, TUMOR, CALOR, DOLOR,  
FUNCTIO LESA

CONFINAMENTO EMODINAMICO  
TRASUDAZIONE E ESSUDAZIONE

RECLUTAMENTO FAGOCITI E CELLULARE

INNESCO DI SISTEMI ENZIMATICI  
CITOLITICI ED EMOSTATICI

RIPARAZIONE DEL TESSUTO

immunità umorale

immunità cellulare

specifici-  
-elementi di  
riconoscimento

ANTICORPI

LINOCITI T helper  
LINOCITI T regolatori e/o suppressor  
LINOCITI T citotossici  
LINOCITI B

innata-  
-elementi effettori

COMPLEMENTO

CELLULE PRESENTANTI  
L'ANTIGENE  
MONOCITI-MACROFAGI  
NATURAL KILLER  
GRANULOCITI  
NEUTROFILI  
GRANULOCITI  
EOSINOFILI  
MASTOCITI/BASOFILI

# Immunità innata

discrimina l'estraneo dal proprio

non specifica o  
ampia specificità

riconoscimento ad ampio spettro,  
per “profili molecolari”

assenza di memoria

non modifica la risposta al secondo contatto

diversità limitata  
legata alla specie

repertorio trasmesso geneticamente  
limitato repertorio di recettori

varietà di meccanismi effettori

scarsa proprietà differenziatrice  
meccanismi meno flessibili,  
ripetitivi, stereotipati.

amplificare e reclutare effettori  
dell'immunità innata e specifica

# Immunità specifica

discrimina l'estraneo dal proprio

specificità      alta capacità di discriminare le sostanze estranee

memoria      dopo il primo contatto poter rispondere in modo più efficace

auto-limitazione      modulare l'immunità nel tempo

diversità somatica      dispone di un ampio repertorio di recettori generato nello sviluppo somatico.

specializzazione

varietà di meccanismi effettori      utilizzare i sistemi più idonei

integrazione e flessibilità      combinare diversi meccanismi effettori

## Risposta Immune

azione nei confronti di sostanze estranee, agenti microbici, molecole e/o macro molecole per la loro neutralizzazione senza conseguenze dannose per l'organismo stesso

## DEFINIZIONI

SOSTANZA PROPRIA *self*

-ESPRESSIONE DEL PROPRIO PATRIMONIO GENTICO

SOSTANZA ESTRANEA  $\longleftrightarrow$  SOSTANZA NON PROPRIA *non-self*

## IMMUNOGENO:

-SOSTANZA CAPACE DI PROMUORE UNA RISPOSTA IMMUNE

# FASI DELLA RISPOSTA IMMUNTARIA INNATA

elemento estraneo

**RICONOSCIMENTO**

POCHI ELEMENTI  
A BASSA  
DIVERSITA'  
COINVOLTI

amplificazione del segnale

**ATTIVAZIONE**

infiammazione

**rifornimento cellulare  
differenziamento o  
maturazione**

**EFFETTRICE**

reclutamento di  
elementi effettori

sintesi e secrezione  
di elementi effettori

SENZA  
MOLTIPLICAZIONE  
ELEMENTI PRIMI  
COINVOLTI A  
BASSA DIVERSITA'

**eliminazione  
elemento estraneo**

# FASI DELLA RISPOSTA IMMUNTARIA SPECIFICA



	<b>innata</b>		<b>adattativa o specifica</b>
	<i>immediata</i>	<i>precoce (4-96h)</i>	<i>tardiva (&gt;96h)</i>
<b>caratteristiche</b>			
specificità verso microorganismo	bassa	no/sì	elevata
diversificazione	limitata	media	elevata
specializzazione	bassa	relativa	elevata
memoria	no	no	sì
inducibilità	no	sì	sì
<b>componenti</b>			
barriere fisico-chimiche	cute, epiteli, sostanze e molecole degli epiteli (lisozima, pepsina, etc.)	organizzazione dei tessuti degli epiteli, motilità, essudati etc.	Anticorpi di secrezione, sistema immunitario delle mucose
proteine ematiche		-nel sangue complemento; -mediatori e proteine dell'inflammazione	Anticorpi
cellule	-fagociti (neutrofili, macrofagi) -eosinofili, basofili, piastrine	-macrofagi, -cellule accessorie :cellule di Langherans, APC -linfociti Natural Killer etc.	linfociti T, B

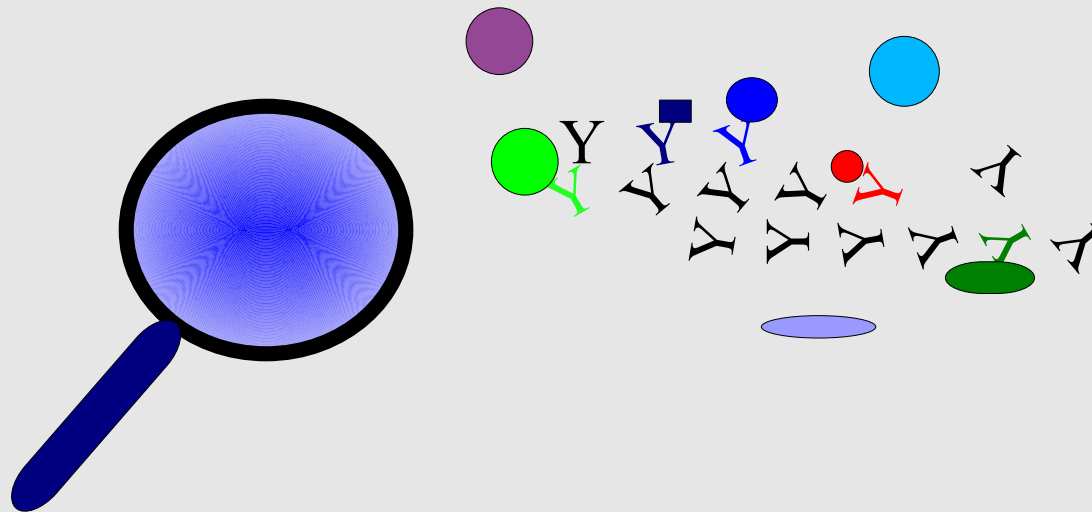
<b>IMMUNITA INNATA</b>	<b>CONGENITA</b>	trasmessa geneticamente
	<b>NATURALE</b>	anticorpi naturali
<b>IMMUNITÀ ACQUISITA</b>	<b>ATTIVA</b>	contatto genera memoria, vaccini
	<b>PASSIVA</b>	trasferimento di anticorpi: fetoplacentare, sierotrasfusione, Ig specifiche
	<b>ADOTTIVA</b>	trapianto di cellule immuno- competenti

L'immunità specifica umorale e gli anticorpi sierici, oltre a essere facilmente trasferibile in individui non immunizzati, nella pratica medica (siero profilassi),

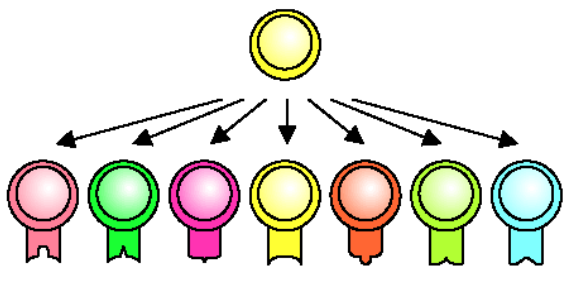
L'immunità specifica umorale è utile:

nella diagnostica clinica,

gli anticorpi sierici rappresentano attualmente uno strumento indispensabile per lo studio dei componenti biologici e dei processi normali e patologici



Una sola cellula progenitrice genera un elevato numero di linfociti, ognuno con diversa specificità



Rimozione dei linfociti immaturi potenzialmente self-reattivi tramite la delezione clonale



Insieme di linfociti naive maturi



Proliferazione e differenziazione di linfociti specifici attivati per formare un clone di cellule effettrici

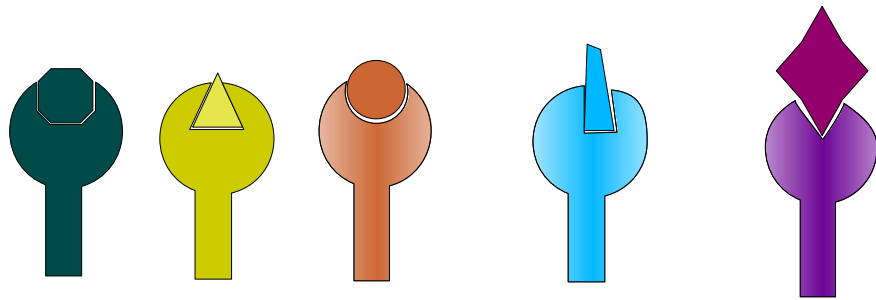
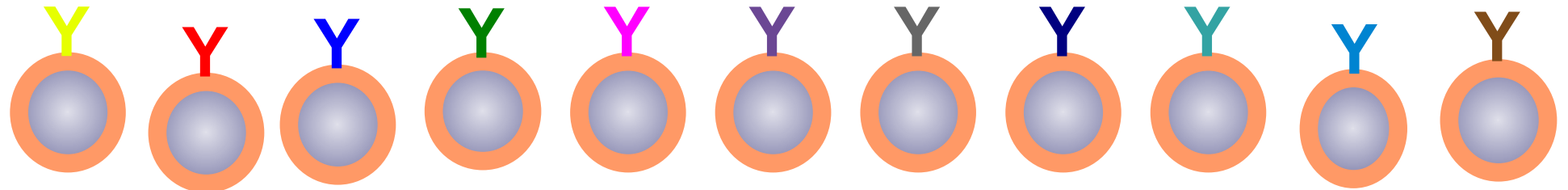


## POSTULATI DELL'IPOTESI DELLA SELEZIONE CLONALE

- Ogni linfocita ha un solo tipo di recettore con unica specificità
- L'interazione molecola estranea/recettore linfocitario ad elevata affinità porta all'attivazione del linfocita
- Le cellule effettrici differenziate derivate da un linfocita attivato porteranno lo stessa specificità recettoriale
- I linfociti con recettori verso molecole proprie "self" vengo eliminati durante gli stadi precoci dello sviluppo e quindi mancherebbero nel repertorio dei linfociti maturi

ogni linfocita B o T è dotata di uno specifico recettore

Organismo immunocompetente vergine



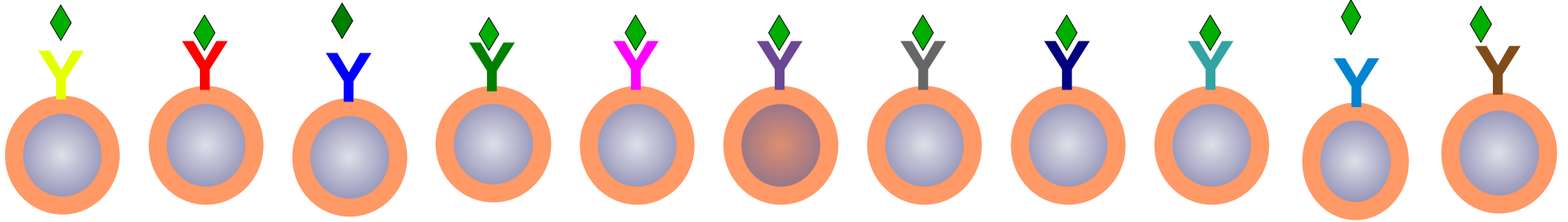
Recettore linfocitario specifico

repertorio clonale non riconosce antigeni propri o “*self*”

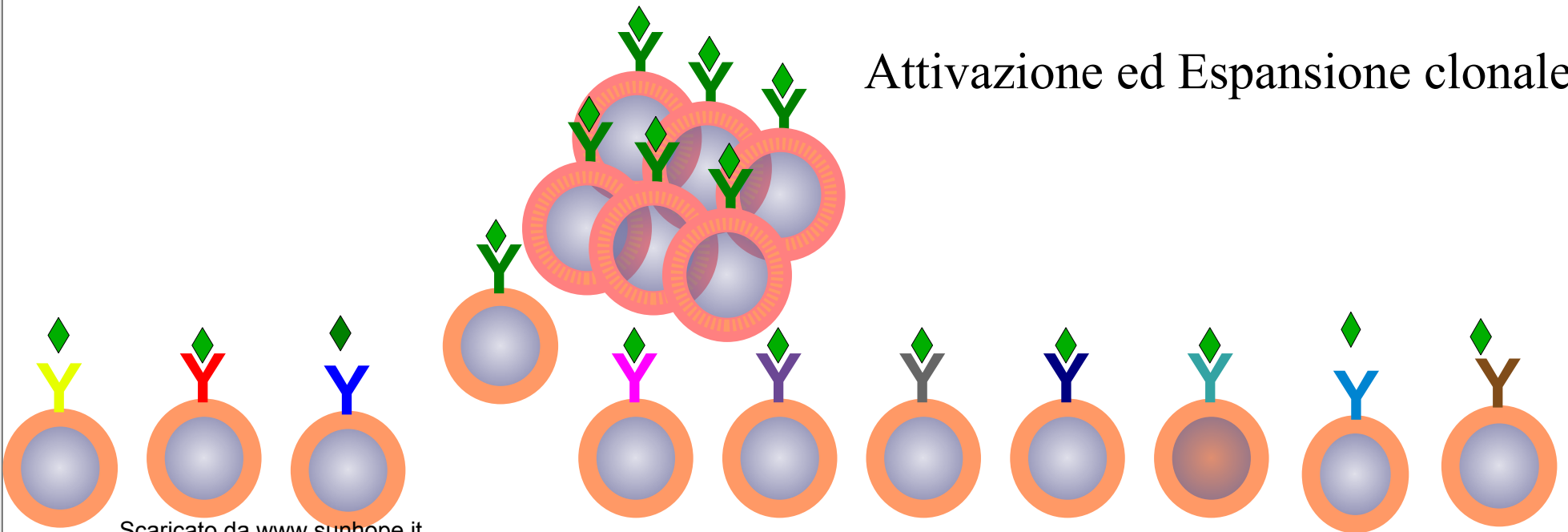


Sostanza esogena

Organismo immunocompetente vergine



Attivazione ed Espansione clonale



Antigene	Effetto della risposta verso l'antigene	
	Risposta normale	Risposta scarsa
Agenti infettivi	Immunità protettiva	Infezioni ricorrenti
Sostanze innocue	Allergia	Nessuna risposta
Organi trapiantati	Rigetto	Tolleranza
Organi propri	Autoimmunità	Tolleranza al self
Tumore	Immunità tumorale	Cancro