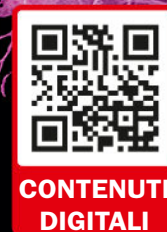


25 Il sistema linfatico e l'immunità



**CONTENUTI
DIGITALI**

Inquadra il
codice per
tutti i Video
e gli Audio
del Capitolo

25.1

Il sistema linfatico collabora con la circolazione e le difese immunitarie

Il **sistema linfatico** è costituito da una rete di vasi, organi e tessuti che lavorano in sinergia con l'apparato cardiovascolare e con il sistema immunitario. La **linfa**, un liquido chiaro e trasparente simile al plasma sanguigno, scorre all'interno dei **vasi linfatici**, lungo i quali si trovano dei piccoli organi (i **linfonodi**) il cui compito è depurare la linfa da scorie e agenti patogeni (che causano malattie). Inoltre, fanno parte del sistema linfatico anche altri organi (come il timo, il midollo osseo rosso e la milza) che non sono direttamente collegati ai vasi linfatici.

A. Le funzioni del sistema linfatico

Il sistema linfatico svolge tre funzioni importantissime.

- **Mantenimento dell'equilibrio dei liquidi corporei.**

In genere, le pareti dei capillari sanguigni sono piuttosto porose: gli elementi del sangue più grossi, come gli eritrociti, restano confinati al loro interno, ma la componente liquida può passare attraverso l'endotelio, riversandosi all'esterno e formando il **liquido intersti-**

ziale. I vasi linfatici raccolgono questo liquido, filtrato attraverso i linfonodi, e lo immettono nuovamente nel circolo sanguigno.

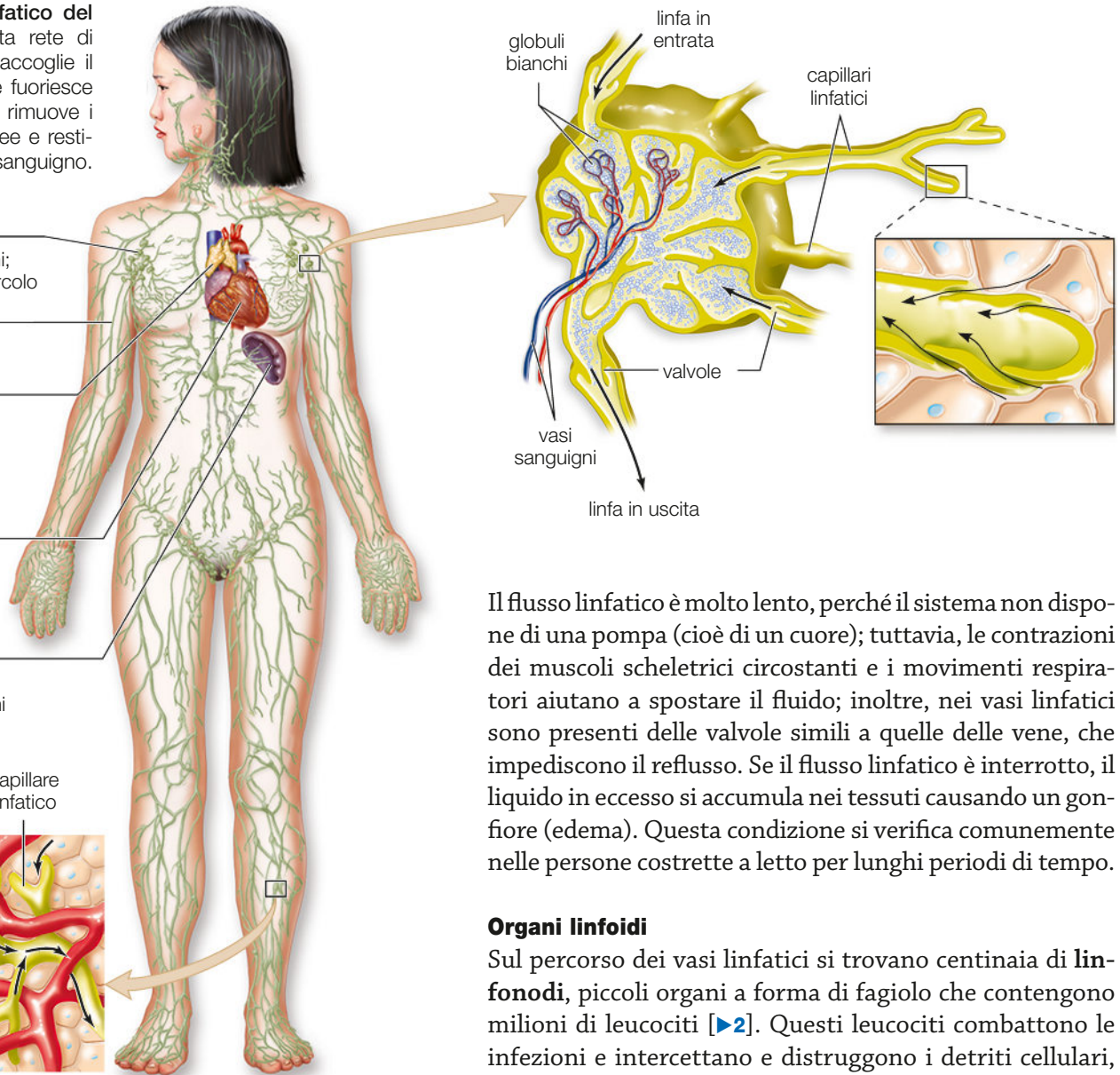
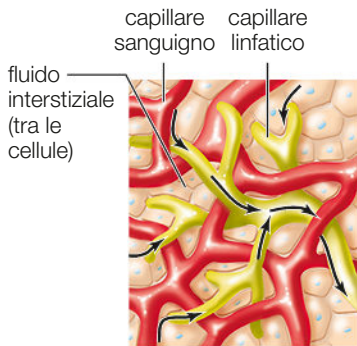
- **Immunità.** I linfonodi filtrano la linfa, rimuovendo batteri, detriti e cellule tumorali. Inoltre, gli organi linfoidi hanno la funzione di produrre i **linfociti**, di accumularli, e di contribuire alla loro circolazione nel corpo.
- **Assorbimento dei lipidi.** L'intestino tenue è circondato da numerosi vasi linfatici, chiamati **vasi chiliferi**, che assorbono i lipidi introdotti con l'alimentazione. Dopo i pasti, la linfa trasportata dai vasi chiliferi (detta **chilo**) è opaca e lattiginosa, proprio a causa del suo alto contenuto lipidico.

B. I componenti del sistema linfatico

Come abbiamo detto, il sistema linfatico è composto da linfa, vasi linfatici e organi linfoidi; inoltre, si può trovare del tessuto linfoide sparso in diversi punti del corpo [►1]. Ognuno di questi componenti è descritto di seguito.

Figura 1 Sistema linfatico del corpo umano. Questa rete di vasi e organi linfoidi raccoglie il liquido in eccesso che fuoriesce dai capillari sanguigni, rimuove i residui e cellule estranee e restituisce il fluido al flusso sanguigno.

- linfonodo
contiene i globuli bianchi;
restituisce il liquido al circolo
- vaso linfatico
trasporta la linfa
- timo
il sito di maturazione
dei linfociti T
- cuore
- milza
produce, immagazzina
e rilascia i globuli bianchi



Il flusso linfatico è molto lento, perché il sistema non dispone di una pompa (cioè di un cuore); tuttavia, le contrazioni dei muscoli scheletrici circostanti e i movimenti respiratori aiutano a spostare il fluido; inoltre, nei vasi linfatici sono presenti delle valvole simili a quelle delle vene, che impediscono il reflusso. Se il flusso linfatico è interrotto, il liquido in eccesso si accumula nei tessuti causando un gonfiore (edema). Questa condizione si verifica comunemente nelle persone costrette a letto per lunghi periodi di tempo.

Organi linfoidi

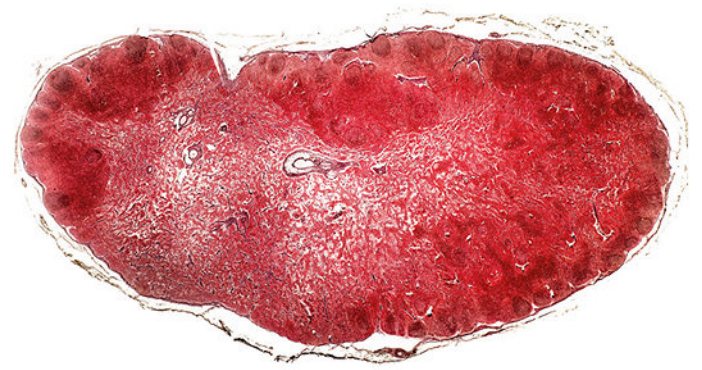
Sul percorso dei vasi linfatici si trovano centinaia di **linfonodi**, piccoli organi a forma di fagiolo che contengono milioni di leucociti [►2]. Questi leucociti combattono le infezioni e intercettano e distruggono i detriti cellulari, le cellule tumorali e i batteri presenti nel flusso linfatico. I linfonodi hanno anche il compito di rilasciare linfociti nella linfa, che li trasporta verso il sangue. Quando è

Linfa

La **linfa** è il fluido incolore del sistema linfatico; si forma nei capillari linfatici, dal liquido interstiziale che si trova negli spazi tra le cellule. La sua composizione è quindi simile a quella del plasma sanguigno, tranne che per la ridotta presenza di proteine.

Vasi linfatici

I capillari linfatici raccolgono il fluido interstiziale e lo convogliano verso vasi di diametro via via crescente, fino ad arrivare ai due grossi dotti collettori che riversano la linfa nella confluenza tra vena giugulare e vena succlavia. A differenza dei capillari sanguigni, quelli linfatici sono a fondo cieco; inoltre, le cellule delle loro pareti non sono unite così strettamente: di conseguenza, i capillari linfatici possono anche accogliere al loro interno cellule e altre grandi particelle provenienti dai vari tessuti del corpo.



0,25 cm LM

Figura 2 Linfonodo. In questa sezione trasversale sono chiaramente evidenti la corteccia esterna (in rosso scuro) e la midollare interna (caratterizzata dalla presenza di spazi bianchi); nella corteccia si concentrano i linfociti. Inoltre, il linfonodo è avvolto da una capsula di tessuto connettivo.

in corso un'infezione, i linfonodi del collo, delle ascelle o dell'inguine diventano gonfi e doloranti perché sono carichi di globuli bianchi.

Altri organi del sistema linfatico hanno la funzione di produrre i linfociti, di accumularli, o di contribuire alla loro circolazione nel corpo. In generale, gli organi linfoidi sono divisi in primari, se contribuiscono alla produzione di linfociti attivi, e secondari, se ospitano i linfociti solo dopo che questi hanno trascorso un periodo di maturazione negli organi primari.

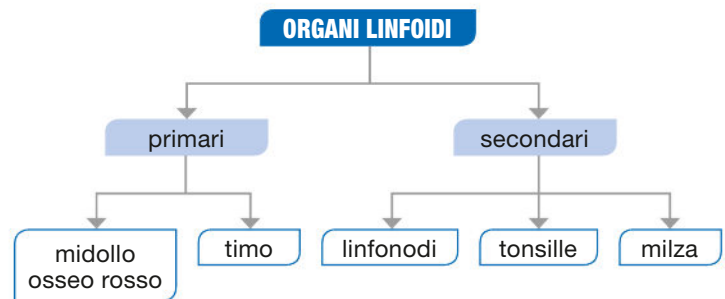
Il midollo osseo rosso e il timo sono **organi linfoidi primari**: i linfociti B maturano nel midollo osseo; i linfociti T prima nel midollo osseo e poi nel timo.

- Il **midollo rosso** è un tessuto ricco di cellule staminali; si trova, nell'adulto, nel tessuto osseo spugnoso delle epifisi delle ossa lunghe e nelle ossa brevi e piatte.
- Il **timo** è una ghiandola collocata subito dietro lo sterno, particolarmente attiva nei bambini; durante l'adolescenza, questo organo comincia a ridursi e a cambiare colore man mano che si formano dei depositi di tessuto adiposo [▶3].

Tra gli **organi linfoidi secondari** ricordiamo, oltre ai linfonodi, le tonsille e la milza.

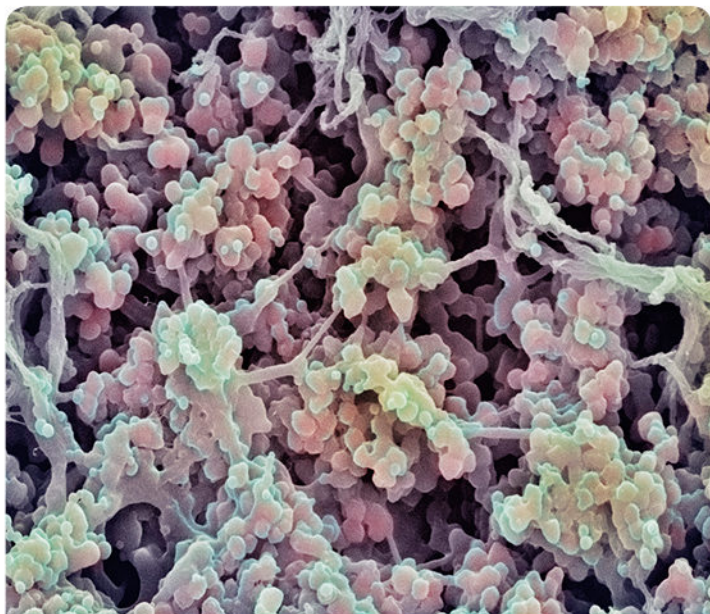
- Le **tonsille** sono dei piccoli organi disposti ad anello intorno alla faringe, che proteggono l'organismo dai patogeni che penetrano nel corpo attraverso la respirazione e l'alimentazione.
- La **milza** si trova nella cavità addominale e svolge un duplice ruolo: oltre a filtrare il sangue, depurandolo dai

batteri, elimina i globuli rossi troppo vecchi, che non sono più in grado di svolgere efficientemente il proprio ruolo; si occupa anche del turnover delle piastrine [▶4]. Infine, altri accumuli di tessuto linfoide sparsi per il corpo proteggono le mucose degli apparati respiratorio, digerente, urinario e riproduttivo, dove è più probabile che i patogeni penetrino nel corpo. Nell'intestino tenue, il tessuto linfoide forma degli aggregati che prendono il nome di **placche di Peyer**.



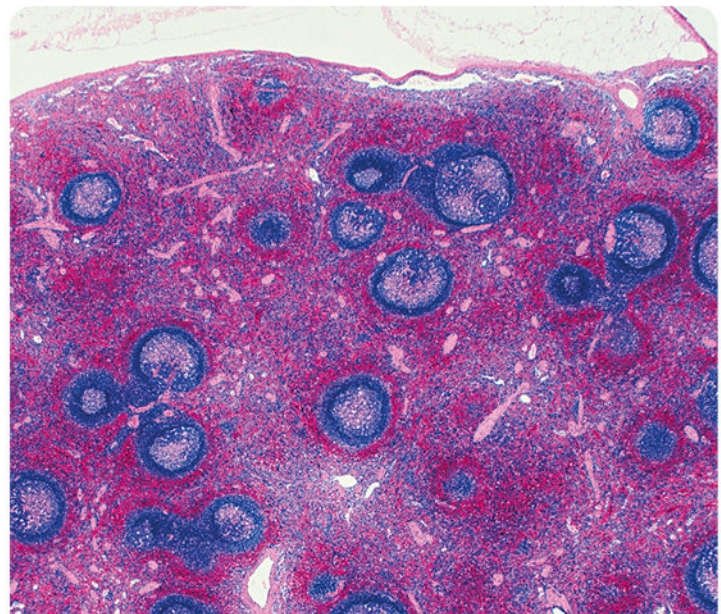
STUDIO CON METODO

- 1 **Descrivi in tre righe** Qual è l'origine e la composizione della linfa?
- 2 **Riassumi in un minuto** Elenca le funzioni di ciascun componente del sistema linfatico.
- 3 **Schematizza con una mappa** Quali sono gli organi linfoidi primari e secondari? Che ruolo svolgono?



25 µm SEM (falsi colori)

Figura 3 Timo. Grappoli di linfociti T situati nella corteccia del timo. I linfociti T sono prodotti nel midollo osseo, ma poi migrano nel timo dove completano la propria maturazione.



830 µm LM

Figura 4 Milza. La milza si suddivide in polpa rossa (in viola nella foto) e polpa bianca (i circoletti blu dispersi nel tessuto). La polpa rossa filtra il sangue ed elimina i globuli rossi vecchi; la polpa bianca, invece, è costituita da linfociti T e B.

Il sistema immunitario protegge il corpo da infezioni e tumori

Gli **agenti patogeni** si trovano ovunque. Virus, batteri, protisti, funghi e vermi sono nell'acqua, nel cibo, nel terreno e nell'aria.

I patogeni possono penetrare nel nostro corpo ogni volta che mangiamo, beviamo, respiriamo o interagiamo con le persone e gli altri animali.

Eppure non siamo sempre malati. Ciò è dovuto all'azione del **sistema immunitario**, che è in grado di riconoscere le cellule di cui è formato il corpo e di contrastare tutto ciò che è estraneo, come sostanze chimiche, virus, batteri o tumori.

Nel corpo umano, il sistema immunitario non ha una localizzazione precisa ma è diffuso ovunque ed è composto da cellule e molecole con funzione di difesa [►Tab. 1].

Tabella 1 Il sistema immunitario

Principali tipi di tessuto	Localizzazione/funzioni
Epiteliale	Forma una parte del timo, della milza e delle tonsille; riveste i vasi che trasportano la linfa e il sangue.
Connettivo	Le cellule e i composti del sistema immunitario circolano nel sangue e nella linfa, che sono tessuti connettivi; il midollo osseo è un tessuto connettivo che produce linfociti; il timo, la milza e i linfonodi sono composti in parte da tessuto connettivo

A. Le cellule del sistema immunitario

I **leucociti**, o globuli bianchi, sono le cellule che combattono le infezioni.

Si trovano sia nel plasma sanguigno sia nel fluido interstiziale e sono prodotti da cellule progenitrici del midollo osseo rosso. Esistono cinque categorie di leucociti, che svolgono ruoli diversi nella difesa dell'organismo [►5]:

- i **monociti** sono cellule di grandi dimensioni che, una volta raggiunti i tessuti, si trasformano in **macrofagi** [►6];
- i **neutrofili**, insieme ai macrofagi, costituiscono il gruppo dei **fagociti**, cellule che scorrono nel sangue o migrano nei tessuti del corpo, fagocitando batteri e particelle estranee;
- gli **eosinofili** producono un potente cocktail di composti chimici ed enzimi che agisce soprattutto contro i parassiti pluricellulari, come i vermi [►7].

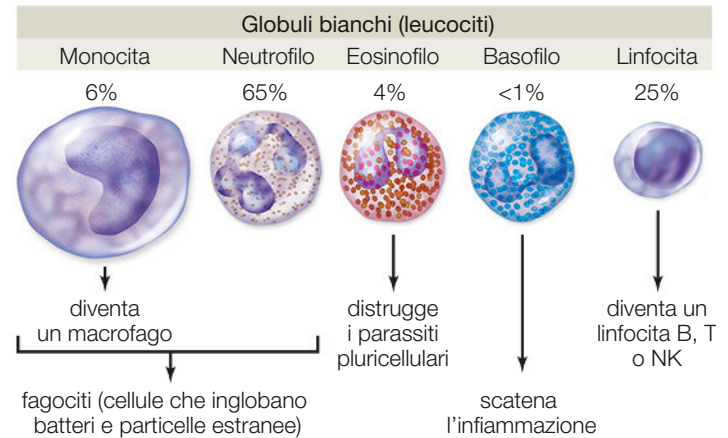
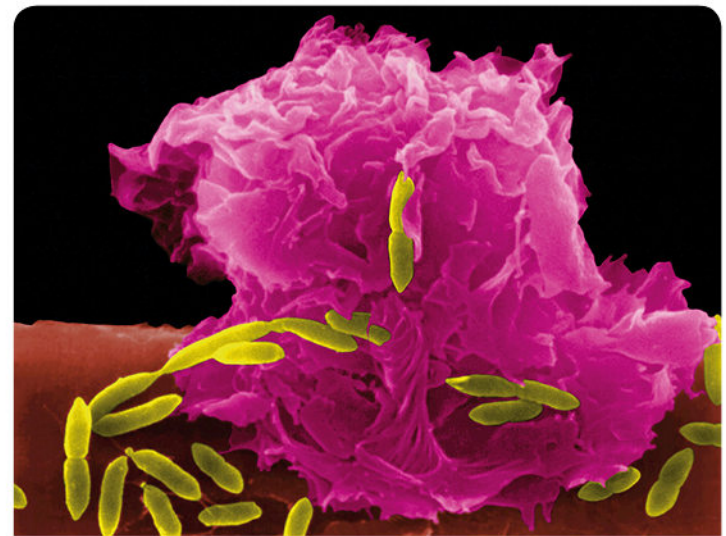
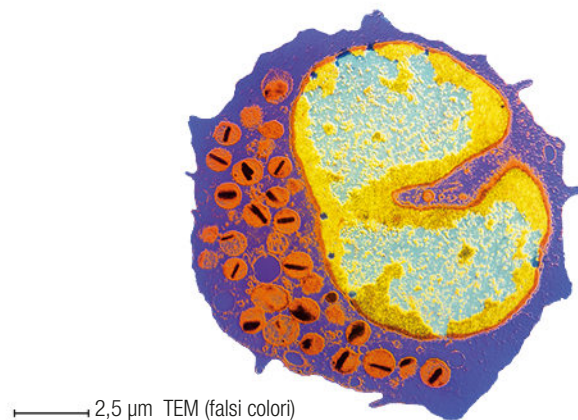


Figura 5 Leucociti. Le cinque categorie di leucociti.



6 µm SEM (falsi colori)

Figura 6 Macrofago. un macrofago (in rosa) intento a fagocitare dei batteri (in giallo).



2,5 µm TEM (falsi colori)

Figura 7 Eosinofili. Gli eosinofili sono caratterizzati da un grosso nucleo bilobato (in giallo) e da numerosi granuli citoplasmatici (in arancio) contenenti enzimi.

- i **basofili** sono globuli bianchi che rilasciano segnali chimici in grado di scatenare infiammazioni e allergie. I **mastociti** ne condividono alcune funzioni; tuttavia, a differenza dei basofili, i mastociti non circolano nel sangue, ma si stabiliscono nei tessuti, specialmente in quelli vicino alla pelle, al canale digerente e all'apparato respiratorio;
- i **linfociti** comprendono diversi tipi di cellule. I **linfociti B** hanno origine e maturano nel midollo osseo rosso, quindi migrano verso il tessuto linfoide e nel sangue. I **linfociti T** hanno anch'essi origine nel midollo rosso, ma maturano nel timo (la "T" sta per timo); da qui si diffondono poi in tutto il corpo [►8]. Un altro tipo di linfociti, detti **natural killer** (NK), attacca le cellule tumorali o quelle infettate da virus.

B. Immunità innata e immunità adattativa

I meccanismi di difesa del sistema immunitario umano agiscono in modo coordinato per difendere il corpo dagli agenti patogeni, e possono fornire un'immunità innata (o aspecifica) e un'immunità adattativa (o specifica) [►9].

L'**immunità innata** è rappresentata da meccanismi di difesa ad ampio spettro, attivi contro qualsiasi agente infettivo. Queste difese si definiscono innate perché sono sempre presenti e pronte a intervenire. Ne fanno parte le barriere meccaniche, che impediscono fisicamente l'ingresso dei patogeni (per esempio, la cute o le mucose) e alcuni leucociti, come i fagociti.

L'**immunità adattativa**, invece, è acquisita dopo l'incontro con uno specifico agente patogeno. Le cellule del sistema immunitario che prendono parte alla risposta adattativa sono i linfociti B e T; questi sono in grado di riconoscere

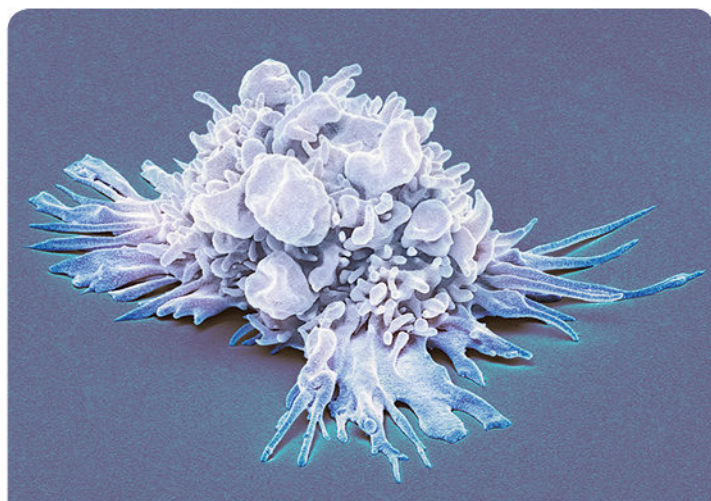


Figura 8 linfocita T. La forma appiattita e le numerose espansioni citoplasmatiche indicano che questo linfocita è stato attivato, cioè ha riconosciuto un antigene estraneo.



Il sistema immunitario ha due meccanismi principali

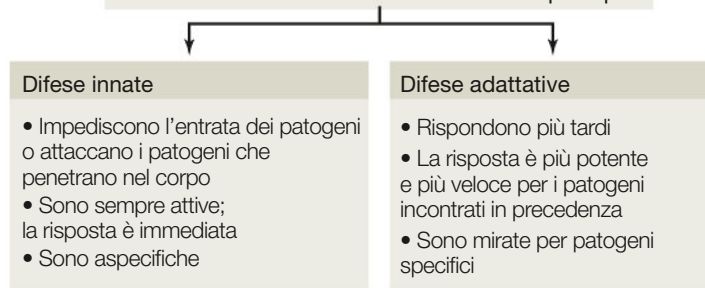
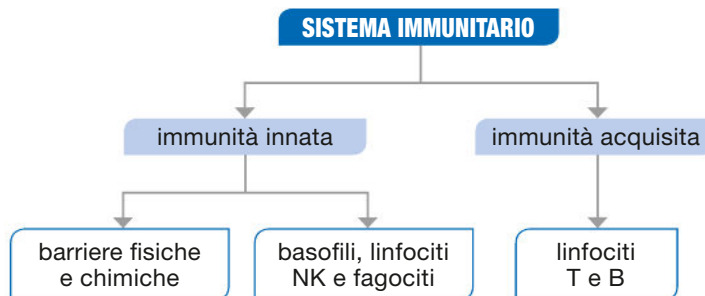


Figura 9 Sistemi di difesa dell'organismo. I due meccanismi di azione del sistema immunitario, le risposte innate e quelle adattative, proteggono il corpo dalle malattie. L'immunità innata è aspecifica ma è sempre attiva, mentre l'immunità adattativa è acquisita dopo la prima esposizione a uno specifico agente patogeno.

determinate parti di un patogeno (**antigeni**) e di elaborare una risposta specifica. Inoltre, serbano memoria del loro incontro con il patogeno, in modo da poter rispondere più velocemente nel caso l'infezione si ripeta.



STUDIO CON METODO

- 4 **Ripeti la definizione** Che cos'è il sistema immunitario?
- 5 **Schematizza in tabella** Riassumi i diversi tipi di leucociti e le loro caratteristiche.
- 6 **Descrivi in tre righe** Che cos'è l'immunità adattativa? Come si distingue da quella innata?

L'**immunità innata** è ottenuta con diversi meccanismi che agiscono contro qualsiasi tipo di invasore [►10]. Per questo motivo l'immunità innata è chiamata anche **aspecifica** e rappresenta la prima linea di difesa contro i patogeni.

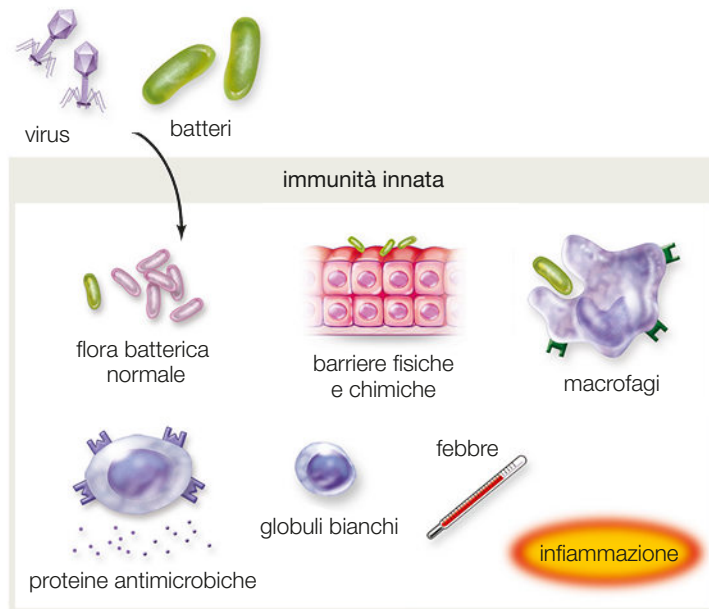


Figura 10 Immunità innata. Le difese innate o aspecifiche agiscono impedendo ai batteri, ai virus e agli altri patogeni di penetrare nell'organismo o attaccando i patogeni che riescono a superare le barriere chimiche e fisiche.

A. Barriere fisiche e chimiche

Il primo meccanismo di difesa aspecifico è costituito dalle **barriere fisiche e chimiche** che impediscono ai patogeni e alle sostanze estranee di penetrare nel corpo.

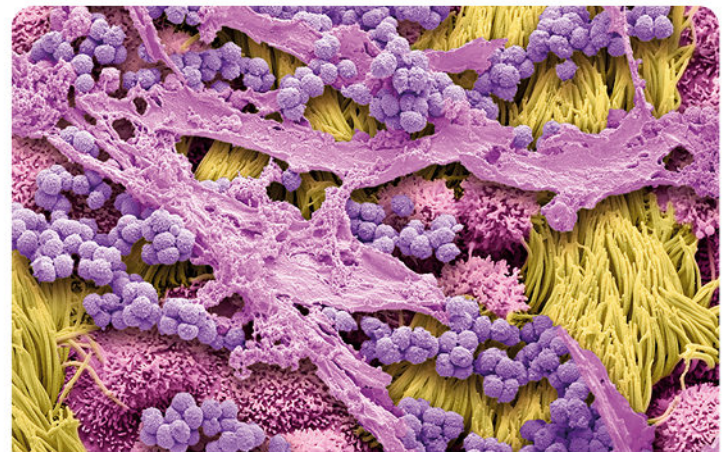
La **cute** è la barriera più estesa e visibile; essa è caratterizzata da un pH acido (intorno a 4,7) che inibisce la proliferazione di funghi e batteri. Quando la pelle si lacera, anche per un piccolo trauma come una sbucciatura sul ginocchio, i batteri e gli altri microbi possono entrare nel corpo.

Le **mucose** costituiscono un'altra barriera fisica, anche se meno impenetrabile rispetto alla pelle; inoltre, sulla loro superficie si possono trovare dei peptidi, noti come **difensine**, che svolgono un'azione antibatterica, antivirale e antifungina.

Le altre barriere fisiche e chimiche dell'organismo sono:

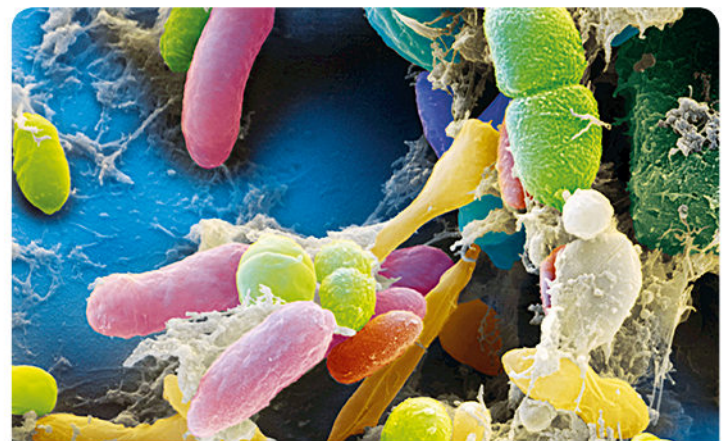
- il **muco**, che intrappola le particelle di polvere e i germi inalati dal naso [►11];
- il **cerume** delle orecchie che, grazie alla sua acidità, contrasta la proliferazione batterica e fungina;
- le **lacrime**, che detergono gli occhi dalle sostanze irritanti e contengono una proteina antimicrobica chiamata lisozima;

- le **ciglia**, di cui sono dotate le cellule epiteliali, che spingono i batteri all'esterno dell'apparato respiratorio;
- la miscela di **acidi gastrici**, che neutralizza i microbi ingeriti con il cibo;
- la **flora batterica** che vive normalmente fuori e dentro di noi [►12]. I batteri che risiedono sulla pelle, nell'intestino e in altre parti del corpo aiutano infatti a evitare la colonizzazione da parte di specie patogene. Studi su animali da laboratorio allevati in ambienti privi di microbi indicano che il sistema immunitario non si sviluppa correttamente se non è stimolato da questi microscopici compagni.



8 µm SEM (falsi colori)

Figura 11 Muco. Il muco (in rosa) è una sostanza vischiosa prodotta dalle cellule dell'epitelio respiratorio; esso intrappola batteri (in viola) e altre particelle estranee. Le cellule epiteliali delle vie aeree sono dotate di ciglia (in giallo) che, muovendosi, spingono il muco verso la bocca e il naso per essere espulso.



2,5 µm SEM (falsi colori)

Figura 12 Flora batterica intestinale. Tra le diverse funzioni della flora batterica intestinale, c'è anche quella di difenderci da eventuali infezioni. Infatti, i batteri che colonizzano il nostro intestino competono con eventuali batteri patogeni.

B. I leucociti coinvolti nella risposta innata

Alcuni tipi di leucociti svolgono diversi ruoli nell'immunità innata, distruggendo i batteri per fagocitosi o secerndo sostanze in grado di eliminarli.

- I **basofili** sono i principali responsabili delle reazioni allergiche; se stimolati, essi rilasciano diverse sostanze (la più nota delle quali è l'istamina) provocando un'inflammatione che richiama sul posto altri globuli bianchi;
- i linfociti **natural killer** distruggono le cellule tumorali o infettate da virus promuovendone l'apoptosi, cioè l'autodistruzione;
- i **neutrofili** e i **macrofagi** fagocitano i patogeni e provocano l'insorgenza della febbre. Inoltre, i macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nell'attivare la risposta immunitaria adattativa del corpo.

C. L'inflammatione

L'**inflammatione** è una reazione immediata in risposta a una lesione o al superamento delle barriere del corpo da parte di un qualunque patogeno; il suo scopo finale è l'eliminazione della causa del danno e l'inizio del processo riparativo. Questo tipo di difesa aspecifica recluta le cellule del sistema immunitario, aiuta a liberare la ferita dal materiale estraneo e crea un ambiente ostile ai microrganismi. I quattro segni caratteristici che permettono di individuare

un'inflammatione sono: gonfiore, calore, dolore e arrossamento. Descriviamo di seguito gli eventi che caratterizzano la risposta infiammatoria scatenata da una ferita.

- Le cellule della cute che sono state danneggiate rilasciano sostanze che inducono la produzione di **istamina** da parte di basofili e mastociti. L'istamina dilata i vasi sanguigni e li rende più permeabili ai fluidi e ai leucociti [►13, 1].
- Quando i capillari vicino alla ferita si dilatano, sopraggiunge altro sangue, che determina il rossore e il gonfiore nell'area interessata. Il plasma sanguigno, che trasporta sostanze antimicrobiche, filtra dai vasi circostanti; questo fluido diluisce le tossine rilasciate dai batteri e causa gonfiore localizzato. La pressione sui tessuti gonfi, insieme ai segnali chimici rilasciati dalle cellule danneggiate, stimolano i recettori del dolore (nocicettori) della pelle [►13, 2].
- Nel frattempo, macrofagi e neutrofili attraversano le pareti dei vasi sanguigni e raggiungono l'area della ferita, dove fagocitano e distruggono i batteri e le cellule danneggiate [►13, 3]. Durante questa fase può formarsi un accumulo di **pus**, un fluido denso e biancastro che contiene i resti di leucociti, batteri e altre cellule morte. Nella terminologia medica, il suffisso *-ite* indica un'inflammatione. Per esempio, la dermatite è un'inflammatione della pelle, spesso risultante dal contatto con una sostanza irritante, come alcuni tipi di piante.

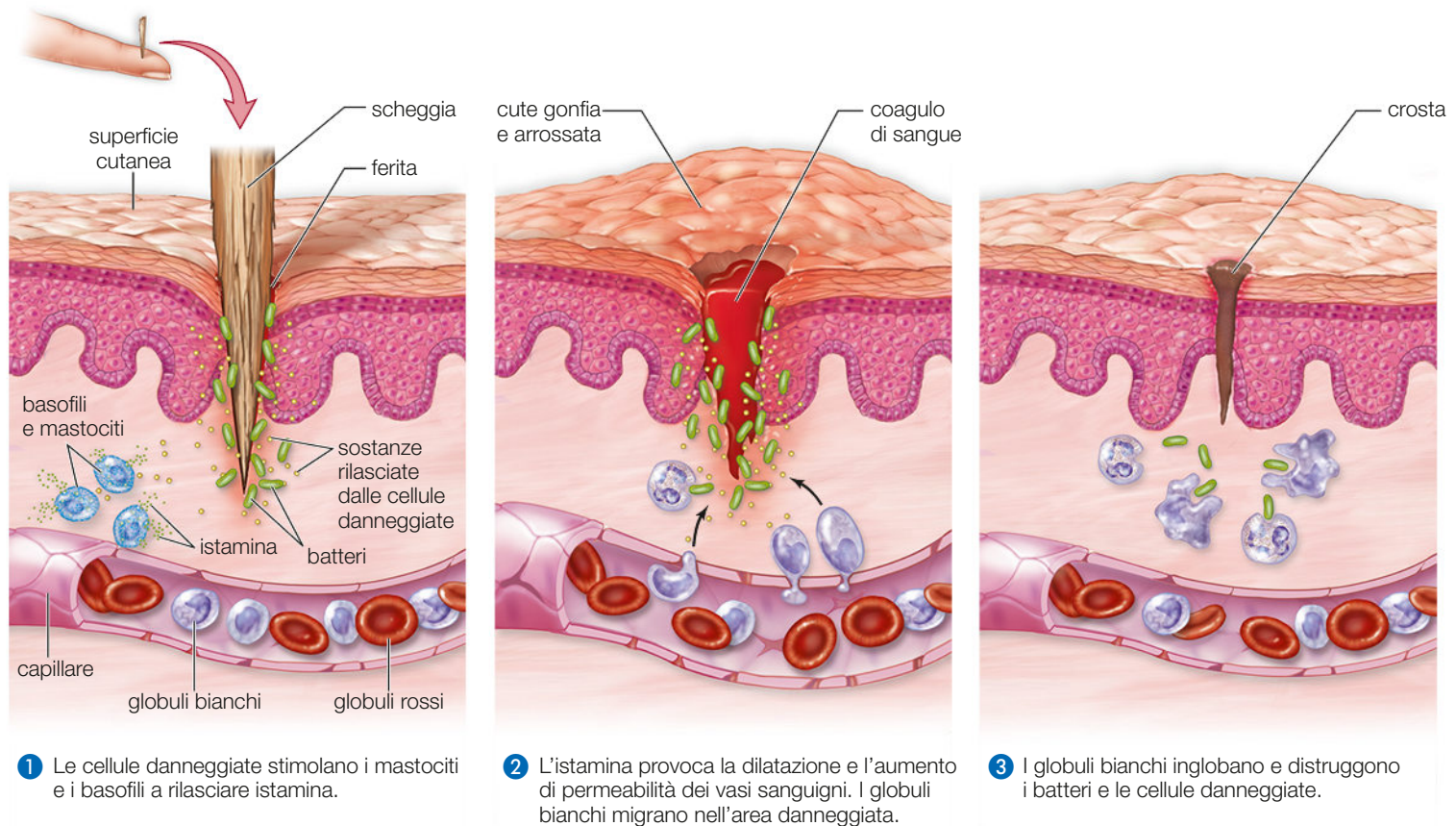


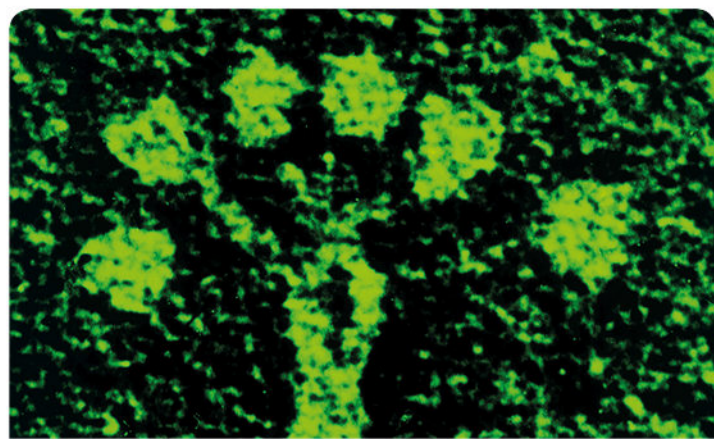
Figura 13 Inflammatione. Immediatamente dopo che una scheggia ha perforato la pelle, le sostanze rilasciate dalle cellule danneggiate scatenano la risposta infiammatoria, che grazie alle cellule del sistema immunitario, aiuta a liberare la ferita dai corpi estranei.

L'appendicite è l'infiammazione dell'appendice, solitamente causata da un'infezione batterica. Farmaci come l'ibuprofene riducono il dolore e il gonfiore bloccando gli enzimi necessari allo sviluppo del processo infiammatorio. L'infiammazione può essere acuta o cronica. L'infiammazione acuta è una risposta immediata a una lesione; gli effetti di solito durano solo qualche giorno o anche meno. L'infiammazione cronica è invece una risposta prolungata che può durare mesi o anni. La presenza persistente di patogeni, così come alcune mutazioni genetiche, possono causare l'infiammazione cronica di qualunque tessuto del corpo.

D. Proteine del complemento e citochine

Quando inizia un processo infiammatorio, sono prodotte e rilasciate diverse sostanze antimicrobiche. Tra queste ci sono le **proteine del complemento**, un insieme di proteine del sangue prodotte dal fegato che agiscono per distruggere i patogeni. Ne esistono circa trenta tipi diversi, che svolgono funzioni differenti sia nella risposta immunitaria innata sia in quella adattativa: alcune danno inizio a una reazione a catena che porta alla perforazione delle membrane cellulari dei batteri; altre favoriscono l'insorgenza dell'infiammazione, inducendo i mastociti a rilasciare istamina; altre ancora si legano alla superficie dei patogeni, stimolandone la fagocitosi. Le proteine del complemento si indicano con la lettera C seguita da un numero (da C1 a C9) ed, eventualmente, una lettera. Per esempio, la proteina C1q viene attivata quando un anticorpo interagisce con una cellula estranea e innesca una reazione a catena che coinvolge le altre proteine del complemento [►14].

Le altre difese chimiche comprendono le **citochine**, proteine messaggere che si legano alle cellule immunitarie e ne promuovono la duplicazione, attivano le difese o

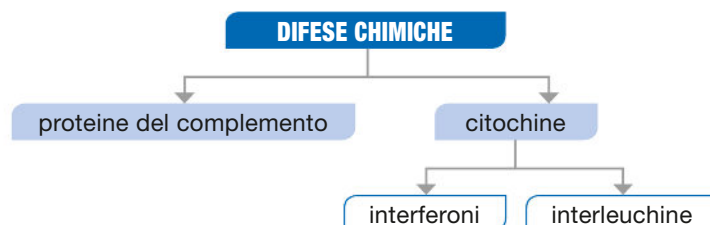


7 µm TEM (falsi colori)

Figura 14 Proteina C1q. Questa proteina, che fa parte del sistema del complemento, è formata da 6 subunità identiche tra loro, formate da tre catene polipeptidiche e una testa globulare.

in qualche modo ne modulano l'attività. Per esempio, le cellule infettate da virus rilasciano citochine dette **interferoni** che hanno la funzione di "lanciare l'allarme", allertando gli altri componenti del sistema immunitario dell'infezione in atto.

Il più abbondante gruppo di citochine è rappresentato dalle **interleuchine**. Il loro nome fa riferimento al loro ruolo di comunicatori tra (*inter-*) leucociti (*-leuchine*). Un tipo di interleuchina, prodotta dai macrofagi, attiva i linfociti B e T, provocando infiammazione e causando la febbre.



E. La febbre

Le citochine si spostano all'interno del corpo attraverso il flusso sanguigno. Una volta giunte all'ipotalamo, possono scatenare la **febbre**, ossia un aumento temporaneo della temperatura corporea. Nel corpo umano, la normale temperatura si aggira intorno ai 37 °C, anche se questa può oscillare tra i 36 °C e i 38 °C a seconda dell'individuo. In genere, si considera febbre un aumento della temperatura corporea oltre i 38,3 °C.

La febbre è una reazione comune alle infezioni. Anche se il malessere e i brividi che la accompagnano sono fastidiosi, la sua comparsa è benefica poiché combatte le infezioni in diversi modi. Per esempio, l'innalzamento della temperatura corporea elimina direttamente alcuni batteri e virus. Inoltre, i fagociti sono più attivi quando la temperatura aumenta. L'interleuchina 6 (IL-6) è una delle citochine che induce la febbre e, in più, abbassa il livello del ferro nel sangue; dato che batteri e funghi necessitano di questo elemento per crescere, la minore disponibilità di ferro riduce la loro duplicazione.

STUDIO CON METODO

- 7 Schematizza in tabella** Elenca almeno cinque tipi di difese innate e le loro principali caratteristiche.
- 8 Descrivi in tre righe** In che modo i leucociti collaborano all'immunità innata?
- 9 Riassumi in un minuto** Aiutandoti con la figura 13, spiega come funziona il processo infiammatorio.
- 10 Ripeti la definizione** Che cos'è la febbre? Perché svolge un ruolo protettivo?

L'immunità adattativa difende da patogeni specifici

Al contrario delle difese innate, i meccanismi immunitari adattativi agiscono su obiettivi ben precisi, scatenando una risposta specifica per ogni singolo patogeno. In generale, la risposta adattativa è più lenta di quella innata, ed è attivata solamente quando un patogeno riesce a superare la prima linea di difesa. Le cellule protagoniste dell'immunità adattativa sono i linfociti B e T.

A. Il riconoscimento dell'antigene

Il bersaglio di una risposta immunitaria adattativa è un **antigene**, cioè una molecola che è riconosciuta come estranea da parte dei linfociti B e T e che stimola una risposta immunitaria. La maggior parte degli antigeni sono carboidrati o proteine; per esempio, parti della parete cellulare di un batterio, proteine sulla superficie di una spora o di un granello di polline, oppure particolari molecole disposte sulla superficie di una cellula tumorale.

Recettori antigenici

I linfociti presentano sulla propria superficie migliaia di molecole chiamate **recettori antigenici**, che sono proteine di membrana in grado di riconoscere e legare uno specifico antigene bersaglio. La porzione di antigene riconosciuta da un recettore è detta **determinante antigenico**; antigeni di grosse dimensioni possono presentare più determinanti, ognuno dei quali è legato da un suo recettore.

Tutti i recettori di uno stesso linfocita sono uguali tra loro ma ogni linfocita presenta recettori per un diverso determinante antigenico. Come si ottiene tanta varietà? I geni che codificano per i recettori antigenici contengono centinaia di piccoli segmenti di DNA che vengono ricombinati all'interno dei linfociti in maturazione; al termine di questa ricombinazione, ogni linfocita presenta un proprio recettore ed è detto **immunocompetente**. Il risultato è una moltitudine di linee cellulari, ciascuna delle quali produce uno specifico recettore antigenico.

Poiché ogni particella estranea contiene decine di molecole che possono assumere il ruolo di antigene, sono molti i linfociti che rispondono all'invasione da parte di uno stesso patogeno. Quando il recettore riconosce l'antigene, forma con esso un legame simile a quello che si forma tra enzima e substrato. Il legame del recettore con il suo antigene determina quindi l'attivazione del linfocita e l'inizio della risposta immunitaria.

Self e non self

Il corretto funzionamento del nostro sistema immunitario si basa sulla sua capacità di distinguere tra le cellule dell'organismo e le cellule estranee (batteri, cellule infettate da virus, cellule tumorali ecc.) che devono essere attaccate. Per fare ciò, le cellule del sistema immunitario devono riconoscere gli **antigeni non self** (molecole estranee), mentre non devono rispondere alle **molecole self** (tipiche del nostro organismo).

Durante la ricombinazione del DNA che porta all'acquisizione dell'immunocompetenza, è prodotto un enorme assortimento di recettori antigenici. Come fa l'organismo ad assicurarsi che questi riconoscano solo gli antigeni non *self*? Ciò è possibile grazie alla **delezione clonale**, che fa sì che i linfociti che riconoscono le molecole *self* siano eliminati per **apoptosi**, o morte cellulare programmata [►15].

Questo processo inizia prima della nascita e fa in modo che il sistema immunitario non attacchi le cellule sane dell'organismo. Inoltre, durante lo sviluppo, il sistema immunitario impara anche a non attaccare gli antigeni presenti nel cibo.

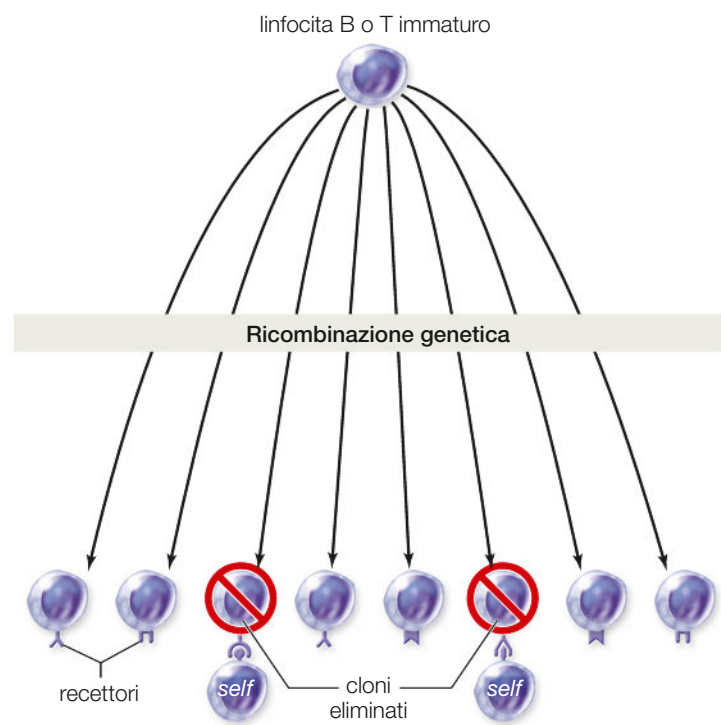


Figura 15 Delezione clonale. Durante lo sviluppo fetale, i linfociti vengono a contatto con le proteine e i polisaccaridi di membrana delle cellule corporee. I linfociti che riconoscono gli antigeni *self* sono eliminati.

B. La selezione clonale

Abbiamo già detto che ogni linfocita presenta sulla sua superficie un recettore antigenico specifico per un determinato antigene. Fino a quando il linfocita non incontra l'antigene che è geneticamente programmato a riconoscere, esso rimane dormiente. Nel momento in cui il recettore lega il suo antigene, tuttavia, il linfocita si attiva. A questo punto si innesca un processo detto **selezione clonale**, durante il quale il linfocita attivato si divide molto rapidamente generando un gran numero di cloni (ossia di copie geneticamente identiche) ▶16].

I cloni possono assumere due diverse funzioni:

- le **cellule effettrici** agiscono immediatamente sull'infezione in corso attivando i meccanismi dell'immunità adattativa. Si tratta di linfociti T o B che attaccano le cellule estranee e poi muoiono (risposta immunitaria primaria);
- le **cellule della memoria**, al contrario, sopravvivono nel corpo per molto tempo dopo l'infezione e mantengono la capacità di dividersi. Queste cellule provocano una risposta immunitaria rapida (risposta immunitaria secondaria) nel momento in cui entrano in contatto nuovamente con l'antigene che le ha generate; esse cioè "riconoscono" gli antigeni ai quali il sistema immunitario è già stato esposto.

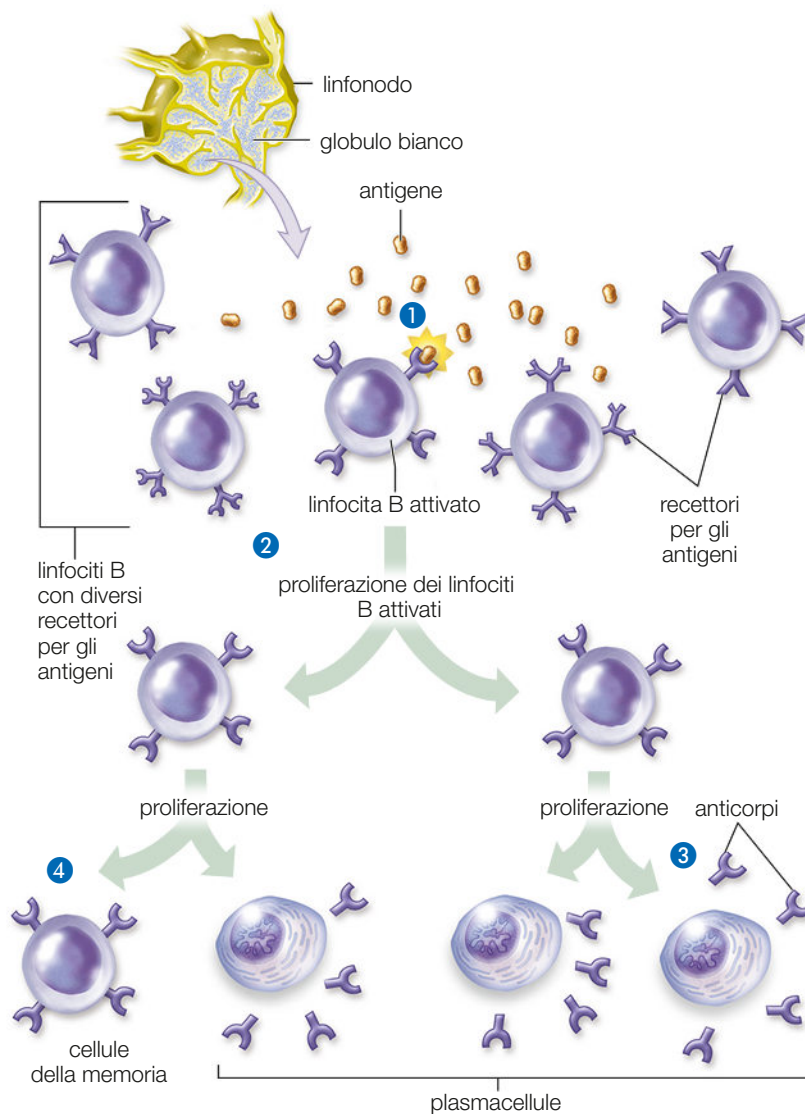
C. Risposta immunitaria cellulare e umorale

Possiamo distinguere due tipi di risposte immunitarie adattative: la risposta immunitaria cellulare e la risposta immunitaria umorale. Queste agiscono in modo concertato e simultaneo, cooperando tra loro.

- La **risposta immunitaria cellulare** è attuata da linfociti T: altre cellule immunitarie tra cui i linfociti **T helper** (T_H) secernono citochine e attivano i linfociti **T citotossici** (T_C) che distruggono le cellule infettate da virus o batteri, le cellule tumorali o quelle danneggiate.
- La **risposta immunitaria umorale** è mediata dai **linfociti B**. Stimolati dalle cellule T_H , i linfociti B proliferano in modo esplosivo e si differenziano in **cellule della memoria di tipo B** e in **plasmacellule**. Queste ultime hanno la funzione di produrre con rapidità enormi quantità di anticorpi da riversare nel sangue, nella linfa e nel liquido interstiziale. Gli **anticorpi** sono proteine a forma di Y, identiche per composizione ai recettori antigenici e quindi in grado di riconoscere e legare antigeni specifici, promuovendone l'eliminazione.

Generalmente, la risposta umorale è diretta contro i patogeni extracellulari (presenti nel sangue o nel liquido interstiziale) e le loro tossine, mentre la risposta cellulare è efficace sui patogeni intracellulari, siano essi virus, batteri o parassiti, e sulle cellule tumorali.

Figura 16 Selezione clonale. Secondo la teoria della selezione clonale, solo il linfocita che si lega a un antigene si attiva e si riproduce; i suoi discendenti diventano cellule della memoria o plasmacellule.



- 1 Il linfocita B si attiva quando un antigene si lega a un anticorpo sulla sua superficie. Le citochine rilasciate dai linfociti T_H (non illustrati) stimolano l'attivazione.
- 2 I linfociti B si dividono rapidamente in cellule della memoria e plasmacellule.
- 3 Le plasmacellule producono gli anticorpi.
- 4 Le cellule della memoria "ricordano" l'antigene. Si forma la memoria immunitaria a lungo termine.

STUDIO CON METODO

- 11 **Ripeti la definizione** Che cos'è un antigene? E un recettore antigenico?
- 12 **Descrivi in tre righe** Come funziona il processo di selezione clonale?
- 13 **Schematizza con una mappa** Illustra il meccanismo della selezione clonale.
- 14 **Schematizza in tabella** Elenca le cellule coinvolte nei diversi tipi di risposta immunitaria.

Il complesso maggiore di istocompatibilità presenta gli antigeni

Nei mammiferi, i più importanti marcatori che identificano ciò che è *self* sono glicoproteine ancorate sulla superficie della maggior parte delle cellule. Queste proteine sono codificate da un insieme di geni chiamato **complesso maggiore di istocompatibilità** (*Major Histocompatibility Complex*, MHC). Nell'essere umano, le proteine MHC sono dette anche **antigeni umani leucocitari** (*Human Leukocyte Antigens*, HLA); esse svolgono un ruolo molto importante nelle risposte immunitarie e sono coinvolte nella tolleranza verso gli antigeni del proprio corpo.

Ogni individuo, fatta eccezione per i gemelli omozigoti, presenta un proprio genotipo HLA. Queste proteine, infatti, sono poligeniche (sono codificate da più di 200 geni espressi sul cromosoma 6) e polimorfiche (per ogni gene, esistono più alleli).

Le proteine MHC possono essere divise in due classi:

- **MHC I**, che sono espresse sulla superficie di tutte le cellule nucleate del corpo;
- **MHC II**, che si trovano sulla membrana delle cellule che presentano l'antigene, tra cui macrofagi e linfociti B.

A. La presentazione degli antigeni

Le proteine MHC svolgono un ruolo fondamentale nel presentare gli antigeni peptidici ai linfociti T, in modo tale che questi ultimi possano distinguere tra cellule sane, cellule tumorali, cellule infettate da virus, altri patogeni e cellule estranee. I recettori dei linfociti T, infatti, non si legano ad antigeni liberi, ma solamente a quelli che formano dei complessi con le proteine MHC [►17]. In particolare, i linfociti T citotossici riconoscono le proteine MHC I, mentre i T *helper* riconoscono le proteine MHC II. L'antigene che lega la proteina MHC può provenire dall'esterno della cellula (per esempio, può essere un frammento di un batterio che è stato fagocitato e distrutto) oppure può provenire dal suo interno: le cellule tumorali e quelle infettate da virus, infatti, producono degli antigeni non *self* che vengono esposti sulla membrana cellulare dalle proteine MHC I.

B. Tolleranza al *self*

Le proteine MHC sono fondamentali per la **tolleranza al *self***, che fa sì che il sistema immunitario non attacchi le cellule dell'organismo. Tutti i linfociti T in via di maturazione, infatti, si spostano dal midollo osseo al timo, dove vengono selezionati in due fasi successive:

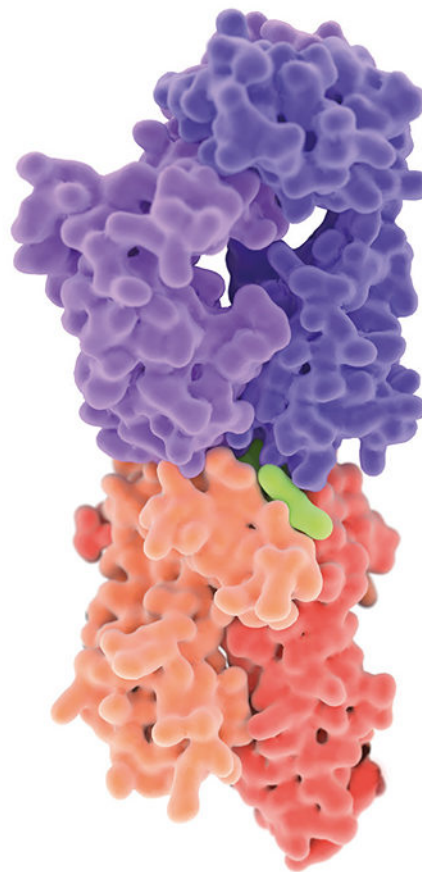


Figura 17 MHC. L'illustrazione rappresenta il recettore di un linfocita T (in viola) che lega un complesso antigene-MHC. L'antigene è in verde, mentre la proteina MHC, formata da due catene, è in arancione.

- **selezione positiva:** sono tenuti in vita solo i linfociti in grado di riconoscere il complesso MHC-antigene;
- **selezione negativa (o delezione clonale):** sono eliminati i linfociti che mostrano un'elevata affinità per le molecole *self* legate a proteine MHC.

Le proteine HLA sono responsabili del rigetto di un organo o un tessuto nel caso di un trapianto. Infatti, poiché ogni persona possiede una propria serie di MHC e i suoi linfociti sono "addestrati" a riconoscere come *self* le cellule che presentano queste proteine, le proteine MHC provenienti da un altro organismo sono viste come antigeni non *self*.

STUDIO CON METODO

- 15 Descrivi in tre righe** In che modo le proteine MHC contribuiscono ad attivare la risposta immunitaria?
- 16 Ripeti la definizione** Che cos'è la tolleranza al *self*?

I linfociti T mediano la risposta immunitaria cellulare

La risposta immunitaria cellulare (o cellulo-mediata) è messa in atto da due categorie di linfociti T: i linfociti T *helper* (T_H) e i linfociti T citotossici (T_C). Una caratteristica importante dei recettori antigenici espressi sulla membrana dei linfociti T è che essi possono riconoscere e legare un antigene solamente quando questo è unito a una proteina MHC. Per questo motivo, affinché i linfociti T siano attivati è necessario che l'antigene non *self* sia presentato loro da un'altra cellula dell'organismo.

A. L'attivazione dei linfociti T_H

Tra le cellule che rispondono per prime alle infezioni i macrofagi hanno un duplice ruolo: partecipano alle difese immunitarie innate e attivano le difese adattative.

Se un macrofago incontra un batterio o una cellula malata,

esso fagocita l'invasore [▶18, 1], lo demolisce e lega ogni antigene a una proteina MHC II posta sulla sua superficie [▶18, 2]. In seguito, il macrofago si sposta nel sistema linfatico fino a raggiungere un linfonodo, dove incontrerà gruppi di linfociti T e B [▶18, 3]. In particolare, il macrofago presenterà l'antigene a un linfocita T_H , il cui compito è di scatenare e coordinare la risposta immunitaria adattativa. Quando un macrofago presenta l'antigene a un linfocita T_H dotato di recettori specifici per quell'antigene, le due cellule si legano e il linfocita si attiva [▶18, 4]. Il linfocita attivato si divide in molte copie identiche; alcune di queste copie si differenziano diventando cellule della memoria, mentre le altre diventano cellule effettrici, che agiscono immediatamente sull'infezione in corso secernendo citochine e attivando i meccanismi dell'immunità adattativa [▶18, 5].

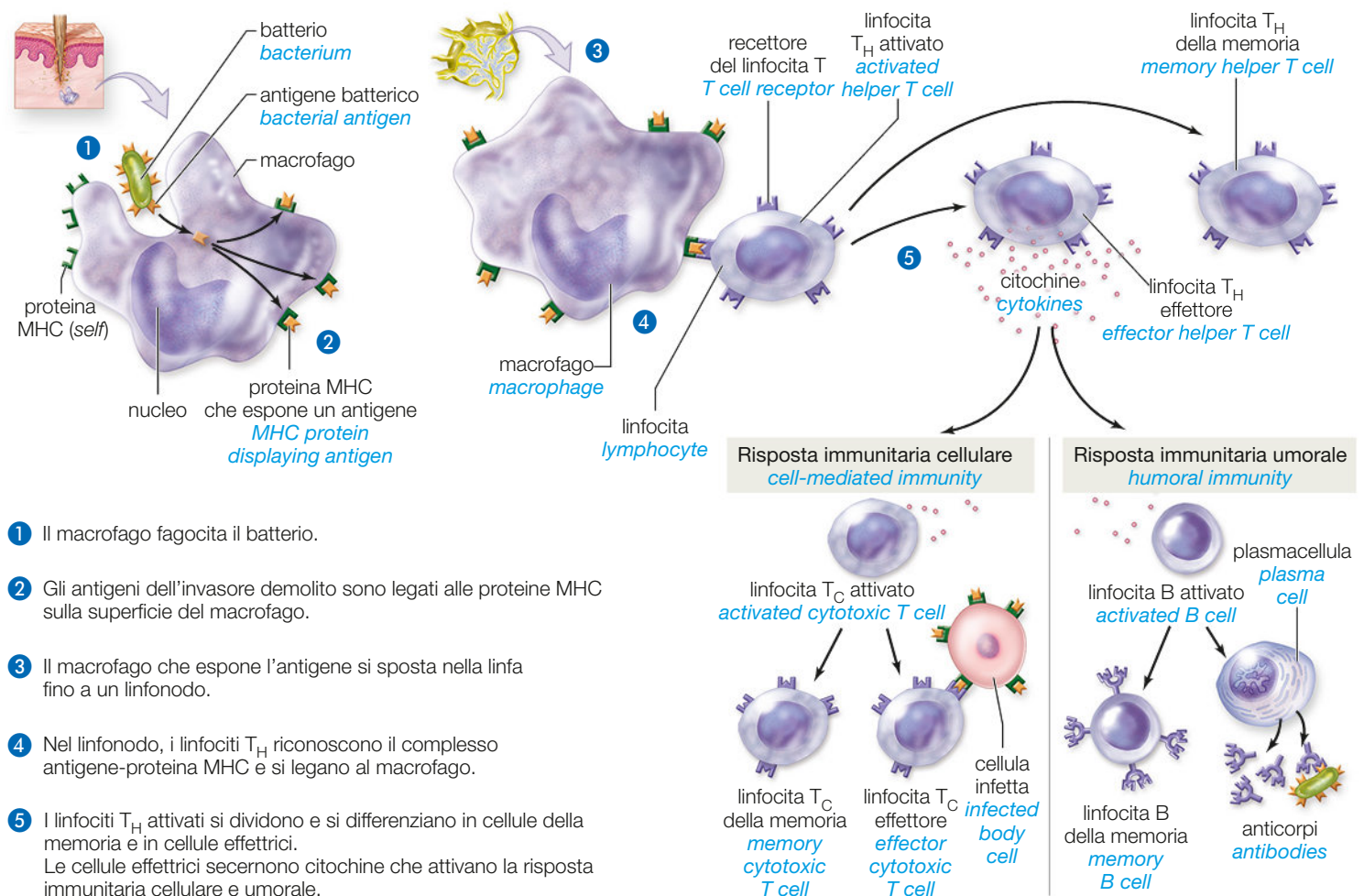


Figura 18 Immunità adattativa. Un macrofago presenta antigeni batterici sulla sua superficie. In un linfonodo, un linfocita T_H si lega al macrofago. Il linfocita T_H attivato si divide, producendo cellule T_H effettrici che innescano le risposte immunitarie cellulare e umorale.

B. Il ruolo dei linfociti T_C

Le citochine secrete dai linfociti T_H attivano i linfociti T_C, che attuano la risposta immunitaria cellulare. Per prima cosa, anch'essi si dividono e si differenziano in cellule della memoria e cellule effettrici. Dopodiché, le cellule effettrici distruggono le cellule bersaglio riconoscendole grazie all'antigene presentato dalle MHC I sulla loro membrana. Queste cellule possono essere cellule infette da virus, batteri o cellule tumorali.

La figura 19 mostra come si comporta un linfocita T_C mentre attacca una cellula tumorale: il linfocita si lega agli antigeni superficiali della cellula bersaglio e rilascia una proteina, la **perforina**, che buca la membrana, permettendo l'ingresso ad altre proteine che favoriscono l'apoptosi.

Distruggendo una cellula danneggiata o infetta prima che questa possa duplicarsi, i linfociti T_C bloccano il problema all'origine, prima che possa diffondersi. Inoltre, le cellule della memoria, che sopravvivono a lungo dopo il primo contatto con un dato agente patogeno, al successivo incontro sono in grado di differenziarsi immediatamente, dando luogo a una risposta molto più veloce.

La risposta immunitaria cellulare è uno dei fattori che complicano il trapianto degli organi da un individuo all'altro. L'organismo, infatti, reagisce a ogni agente estraneo,

compreso un organo proveniente da un donatore, come a qualcosa che deve essere eliminato. I linfociti T_C si legano alle cellule trapiantate e le distruggono, provocando il "rigetto" del tessuto. Per ridurre al minimo questo rischio, i medici cercano di assicurarsi che le proteine MHC di un donatore siano il più possibile simili alle proteine del ricevente.

I farmaci immunosoppressori (cioè che inibiscono le risposte immunitarie) possono ridurre ulteriormente il rischio di rigetto, ma a costo di una maggiore vulnerabilità del paziente trapiantato ad altre patologie.



VIDEO I linfociti T e la risposta immunitaria cellulare

Un apparato di coordinazione perfetto per rispondere alle infezioni

STUDIO CON METODO

17 Riassumi in un minuto Osserva la figura 18 e spiega in che modo i macrofagi partecipano all'immunità adattativa.

18 Schematizza con un diagramma Come fanno i linfociti T_C a distruggere una cellula estranea?

19 Ripeti la definizione Che cos'è la perforina?

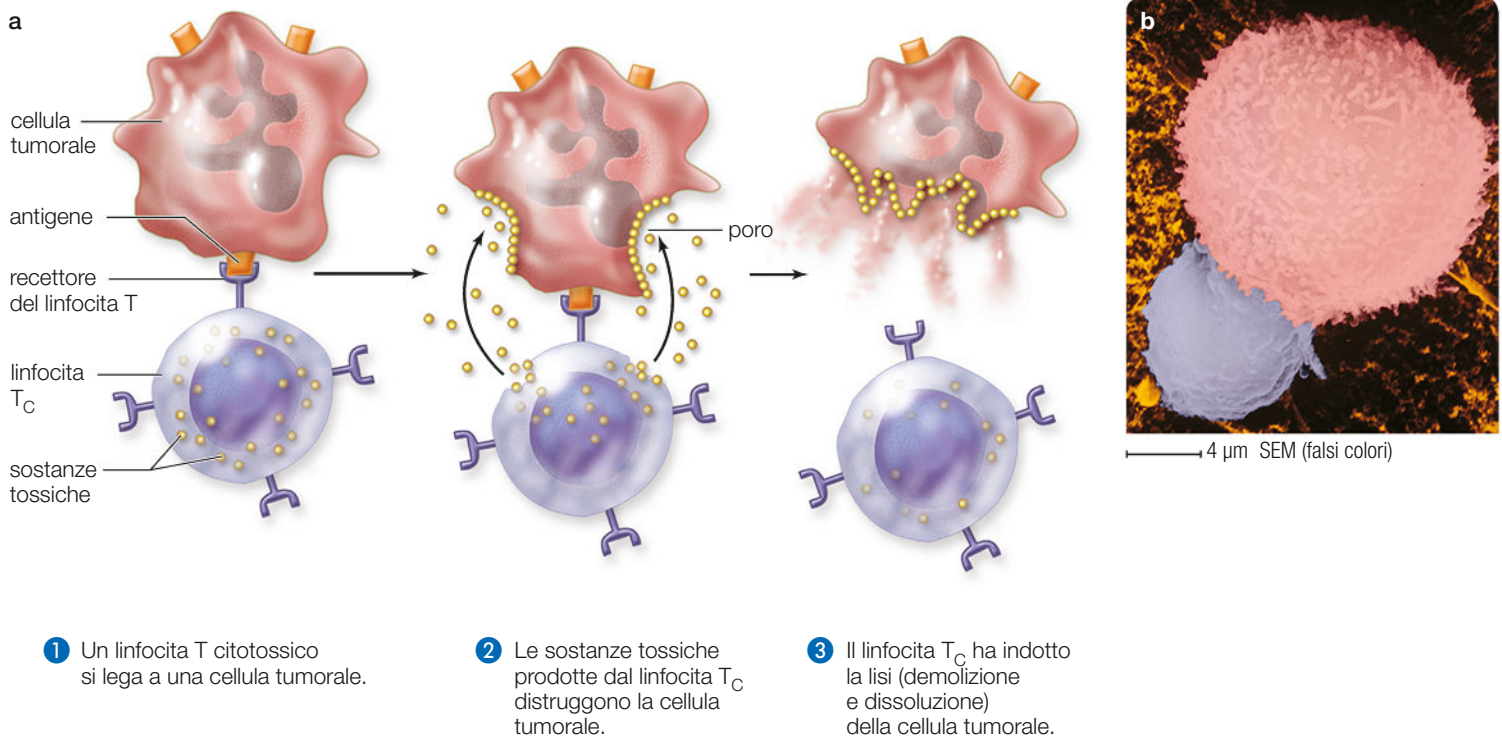


Figura 19 Linfociti T_C. (a) Un linfocita T_C attivato si lega a una cellula tumorale **1** e inietta una proteina che ne perfora la membrana **2**. La cellula tumorale muore **3**, lasciando dei resti che vengono rimossi dai macrofagi. (b) Un piccolo linfocita T_C attacca una grande cellula tumorale.

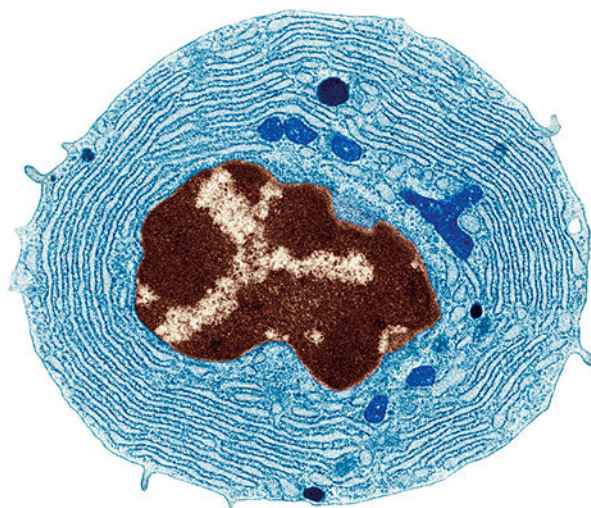
I linfociti B dirigono la risposta immunitaria umorale

La risposta immunitaria umorale coinvolge milioni di linfociti B diversi, che producono ciascuno uno specifico anticorpo.

A. I linfociti B

I linfociti B, dopo la maturazione nel midollo osseo rosso, si spostano nel sistema linfatico e colonizzano i linfonodi, dove rimangono in attesa di essere attivati. Quando un linfocita B è attivato dal duplice stimolo dell'antigene e delle citochine prodotte dalle cellule T_H , esso subisce una selezione clonale. Il risultato di questo processo è un gran numero di cloni, che si dividono in plasmacellule e cellule della memoria.

Le **plasmacellule** sono i linfociti B effettori; si tratta di "fabbriche di proteine" estremamente efficienti, in grado di produrre migliaia di molecole di anticorpi al secondo [►20].



1,5 µm TEM (falsi colori)

Figura 20 Linfocita B. In questa micrografia di un linfocita B sono chiaramente visibili il nucleo (in marrone, al centro) e l'abbondante reticolo endoplasmatico ruvido (gli strati azzurri). I linfociti B sono agenti essenziali della risposta immunitaria adattativa, in quanto producono e secernono gli anticorpi.

Salute e società Gli anticorpi in ambito biomedico

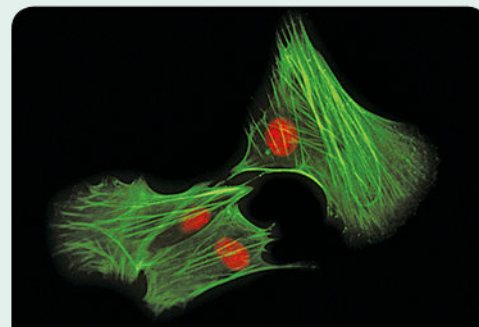
La capacità degli anticorpi di riconoscere in modo molto selettivo i diversi antigeni li rende non solo straordinari agenti di difesa per il nostro organismo, ma anche utili strumenti per la ricerca scientifica e la diagnostica. In effetti, la loro applicazione in questi campi è vastissima e un gran numero di esami è basato sul loro utilizzo. Gli anticorpi sono infatti in grado di riconoscere sia molecole biologiche (proteine ma anche acidi nucleici, polisaccaridi o lipidi) sia sostanze chimiche. Possono essere quindi sfruttati per determinare la presenza di un antigene, misurarne la quantità ed eventualmente purificarlo. Tra i test più comuni usati in laboratorio vi è ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), che può avere due finalità: rilevare la presenza di un antigene specifico facendolo riconoscere da un anticorpo, oppure rilevare la presenza di anticorpi sintomo di un'infezione (pregressa o in corso), facendoli legare da *altri* anticorpi. Le immunoglobuline usate nel saggio sono legate a un enzima che permette di vedere se vi è stato il riconoscimento anticorpale, sviluppando una certa colorazione. In pratica, dopo aver lasciato trascorrere un certo tempo per il riconoscimento anticorpo-antigene o anticorpo-anticorpo, si lava la piastra per eliminare tutto ciò che non è legato e

si aggiunge un substrato con cui l'enzima può reagire. L'enzima perossidasi, per esempio, diventa blu in presenza di tetrametilbenzidina; in questo modo è possibile stabilire la presenza di un determinato antigene e inoltre valutarne la quantità a seconda dell'intensità di colore che si produce (più il blu è scuro, maggiore sarà la quantità di anticorpo che si è legato). Il saggio ELISA è impiegato in diagnostica nel test per rilevare un'infezione da HIV o da virus dell'epatite, nonché per stabilire l'eventuale presenza di micotossine come l'aflatossina (prodotta da alcuni tipi di funghi) nei prodotti destinati all'alimentazione umana o animale.

In ambito biomedico sono anche molto utili le tecniche di immunofluorescenza, il cui principio è simile a quello di ELISA ma per il quale gli anticorpi usati per il riconoscimento dell'antigene o di un altro anticorpo sono legati, invece che a un enzima, a un fluorocromo, ossia un colorante che assorbe gli ultravioletti ed emette luce nello spettro del visibile [figura A]. Con l'immunofluorescenza possono essere analizzate sia singole cellule sia campioni di tessuto. La tecnica permette di rivelare la presenza di microbi patogeni (è impiegata, per esempio, nella diagnosi di sifilide) ma anche di cellule tumorali, che hanno caratteristi-

che diverse da quelle sane. I fluorocromi legati agli anticorpi sono usati anche nella citofluorimetria, per l'analisi di cellule in sospensione.

Questi sono solo alcuni esempi della gran varietà di impieghi che gli scienziati hanno trovato per sfruttare le caratteristiche uniche degli anticorpi. Ne esistono altri ancora, tutti ormai fondamentali per ottenere risultati in tempi rapidi e con alta specificità, che permettono tanto al ricercatore di individuare le molecole di interesse quanto al medico di stabilire la presenza di un'ampia gamma di malattie, da quelle infettive a quelle tumorali.



20 µm LM (colorazione fluorescente)

Figura A Immunofluorescenza. Queste cellule muscolari sono state colorate con la tecnica dell'immunofluorescenza; i filamenti di actina sono in verde, mentre il nucleo è in rosso.

B. Le immunoglobuline

Gli **anticorpi** (chiamati anche **immunoglobuline** o **Ig**) sono le armi principali della risposta immunitaria umorale. Queste grandi proteine circolano liberamente nel plasma sanguigno, nella linfa e nel liquido interstiziale. La loro funzione è attaccare i patogeni che si trovano nei fluidi del corpo, ma non quelli all'interno di cellule infettate.

Gli anticorpi sono formati da quattro polipeptidi: due catene leggere identiche e due catene pesanti identiche. Insieme, le quattro catene formano una struttura che ricorda una Y [►21]. Ogni catena ha **regioni costanti** (sequenze di amminoacidi molto simili in tutte le molecole di anticorpi) e **regioni variabili** (che differiscono molto da un anticorpo all'altro). Proprio la variabilità di queste ultime determina lo specifico antigene cui si legherà l'anticorpo.

Le regioni variabili sono collocate nelle "braccia" della Y, dove formano una struttura nota come **Fab** (*antigen-binding fragment*, frammento che lega l'antigene) che riconosce e lega gli antigeni. Il "gambo" della Y, formato dalle regioni costanti delle catene pesanti, costituisce il cosiddetto **Fc** (*crystallizable fragment*, frammento cristallizzabile). Il frammento Fc è in grado di interagire con alcune proteine del complemento e con i recettori FcR, espressi sulla membrana delle cellule del sistema immunitario.

Questi frammenti possono essere separati sperimentalmente ricorrendo a un enzima proteolitico estratto dal frutto della papaya detto papaina.

La papaina scinde i legami peptidici a livello del punto di unione delle braccia al gambo della Y, scomponendo un singolo anticorpo in due frammenti Fab e un frammento Fc.

Gli anticorpi si dividono in cinque classi secondo la struttura delle loro catene pesanti [►Tab. 2].

Ogni classe ha proprietà chimiche uniche e predomina in circostanze diverse. Per esempio, gli anticorpi IgE sono responsabili delle allergie, mentre appena dopo l'esposizione al patogeno, i linfociti B producono soprattutto anticorpi IgM; in seguito, gli anticorpi più abbondanti nel sangue diventano quelli IgG.

Gli anticorpi agiscono contro gli agenti patogeni in molti modi:

- legandosi a un antigene possono inattivare un microbo o neutralizzare le sue tossine;
- provocano l'agglutinazione (formazione di piccole masse) dei patogeni rendendoli più attaccabili dai macrofagi;
- rivestono i virus impedendo loro di entrare in contatto con le cellule;
- attivano le proteine del complemento che distruggono i microrganismi.

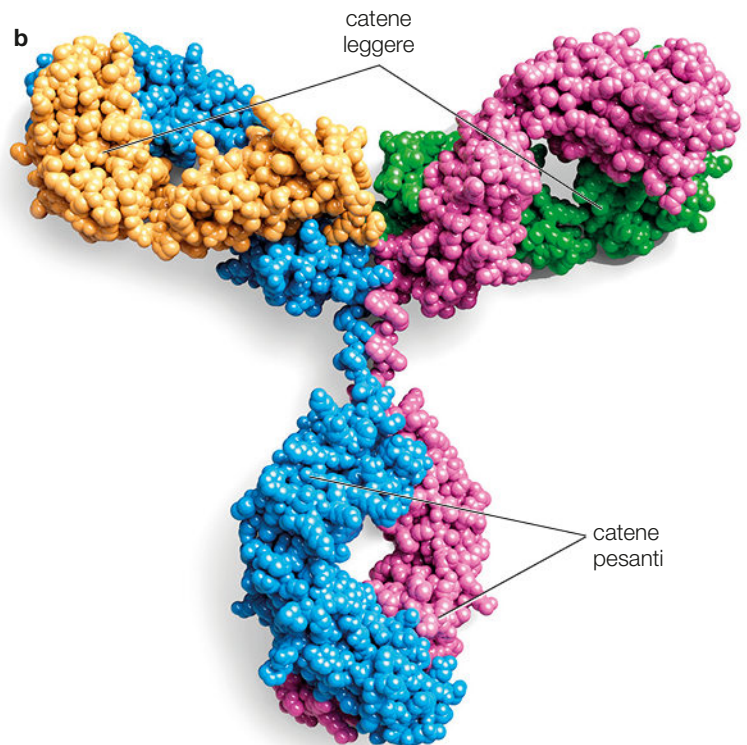
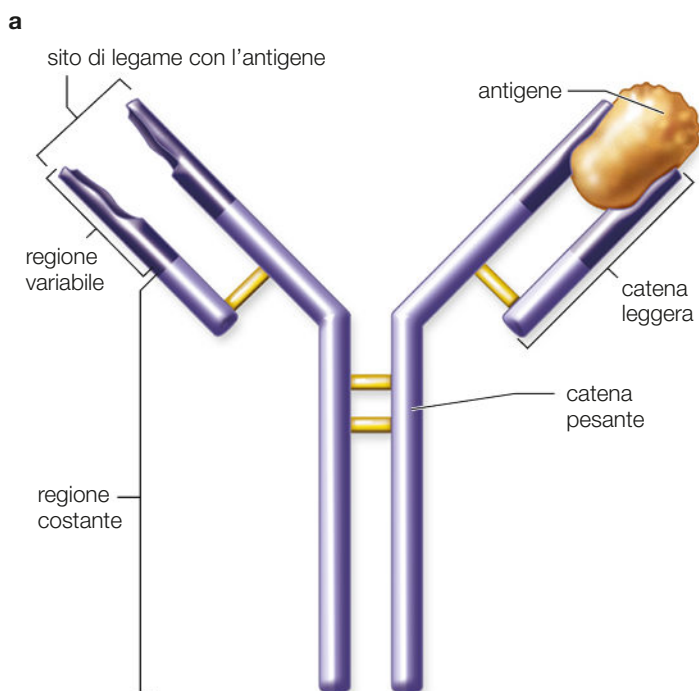
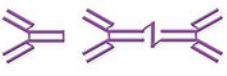



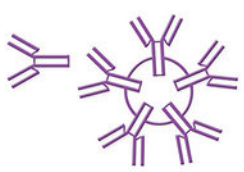


Figura 21 Struttura degli anticorpi. (a) Gli anticorpi con struttura molecolare più semplice sono composti da quattro catene polipeptidiche, due lunghe (pesanti) e due corte (leggere). Ogni catena ha regioni costanti e regioni variabili, su queste ultime si trovano i siti di legame con l'antigene. (b) Struttura molecolare di un'immunoglobulina di classe G, il tipo di anticorpi più abbondante nel corpo umano.

Tabella 2 Classi di anticorpi. I cinque tipi di anticorpi hanno localizzazioni e funzioni diverse.

Classe	Localizzazione	Esempi di funzioni
IgA 	Tessuti che rivestono il tratto gastrointestinale, respiratorio e urogenitale; si trova anche nel latte, nella saliva e nelle lacrime	Protegge le vie di ingresso al corpo
IgD 	Membrane dei linfociti B	Recettore degli antigeni; regola l'attivazione dei linfociti B
IgE 	Tonsille, pelle, mucose	Stimola il rilascio di istamina da parte di mastociti e basofili, contribuendo alle risposte allergiche e infiammatorie
IgG 	Circola nel plasma sanguigno; può attraversare la placenta e conferire immunità al feto	È l'anticorpo predominante nelle risposte immunitarie secondarie
IgM 	Membrane dei linfociti B; circola nel plasma sanguigno	Recettore per l'antigene; anticorpo predominante nelle risposte immunitarie primarie

C. Immunità attiva e immunità passiva

La risposta umorale può essere attiva o passiva [► Tab. 3]. Nell'**immunità passiva**, una persona riceve anticorpi inattivi da un altro individuo. Per esempio, un lattante riceve gli anticorpi della madre attraverso l'allattamento al seno. Anche la somministrazione di un **siero** dopo un morso di serpente è un esempio di immunità passiva.

Generalmente, i sieri sono prodotti dal veleno che è iniettato in un animale (per esempio, un cavallo o una pecora) per stimolare la produzione di anticorpi specifici. In seguito, il sangue dell'animale è prelevato e centrifugato per separare il plasma, contenente gli anticorpi, dalla parte corpuscolata.



L'**immunità attiva** è il risultato della produzione di anticorpi da parte del corpo stesso, dopo l'esposizione agli antigeni presenti nell'ambiente. Una persona morsa da una zecca, per esempio, può iniziare a produrre anticorpi

che contrastano i batteri che causano la malattia di Lyme. L'immunità che segue un'infezione è chiamata immunità attiva naturale. I vaccini, invece, stimolano l'immunità attiva artificiale, perché le cellule della memoria si formano in assenza di malattia.

STUDIO CON METODO

- 20 Ripeti la definizione** Che cosa sono le plasmacellule?
- 21 Schematizza con una mappa** Illustra la struttura e la funzione degli anticorpi.
- 22 Calcola e risolvi** Se il DNA può ricombinarsi per codificare 320 catene leggere distinte e 10530 catene pesanti distinte, quanti singoli anticorpi possono essere prodotti?
- 23 Descrivi in tre righe** Che cosa differenzia l'immunità attiva da quella passiva?

Tabella 3 Come si acquisisce l'immunità

Tipo	Descrizione	Esempi
Immunità passiva 	Un individuo acquisisce anticorpi da un altro individuo	Il feto acquisisce gli anticorpi dalla madre attraverso la placenta e il neonato dal latte materno. Una persona morsa da un cane riceve iniezioni di anticorpi per il virus della rabbia. Una persona morsa da un serpente riceve un siero antiveneno per endovena (con anticorpi per il veleno del serpente).
Immunità attiva 	Un individuo produce anticorpi per un antigene	Ammalarsi di varicella conferisce immunità per quella stessa malattia (immunità attiva naturale). Il vaccino dell'influenza attiva la produzione di cellule della memoria specifiche per gli antigeni contenuti nel vaccino (immunità attiva artificiale).

La risposta immunitaria adattativa può essere primaria o secondaria

A. Risposta primaria e secondaria

La **risposta immunitaria primaria** è la prima reazione delle difese adattative a un antigene non *self*. Dato che il processo della selezione clonale richiede tempo, possono passare giorni o anche settimane prima che la concentrazione di anticorpi raggiunga il suo massimo. Durante questo periodo, i patogeni possono danneggiare gravemente la salute. Se si sopravvive, le cellule della memoria B e T lasciano una traccia duratura: la memoria immunologica.

Quando l'organismo incontra lo stesso antigene per la seconda volta, grazie alle cellule della memoria, la reazione del sistema immunitario è molto più forte della risposta primaria e si definisce **risposta immunitaria secondaria**. Le cellule della memoria di tipo B si trasformano infatti in plasmacellule che iniziano a dividersi velocemente. Dopo poche ore, miliardi di anticorpi specifici per gli antigeni rilevati circolano per il corpo dell'ospite, distruggendo i patogeni prima che possano insediarsi.

Di solito non si evidenzia alcun sintomo che faccia pensare a una seconda infezione in corso. Come vedremo, i vaccini creano questa stessa **memoria immunologica** senza bisogno di un'infezione iniziale.

C'è un'altra differenza tra la risposta immunitaria primaria e quella secondaria: la classe di anticorpi prevalenti [►22]. Nelle fasi iniziali della risposta primaria predominano gli anticorpi IgM, anche se alcuni linfociti B iniziano presto a produrre IgG. Nella risposta secondaria, sono gli anticorpi IgG quelli predominanti. Conoscere il livello di questi anticorpi nel sangue può quindi essere utile a fini diagnostici. Alte concentrazioni di IgM indicano che è in corso una nuova infezione, mentre gli IgG alti sono indicatori di un'infezione progressiva o cronica.

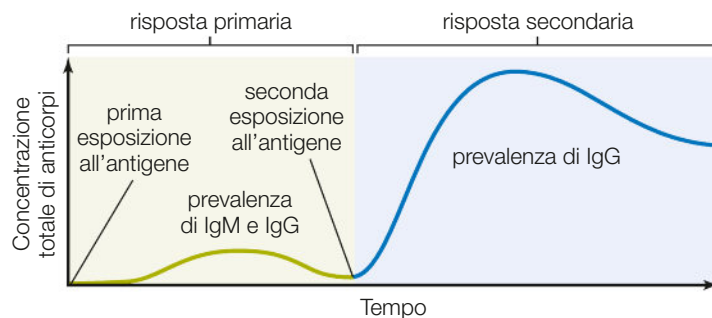


Figura 22 Risposta immunitaria primaria e secondaria. La risposta immunitaria primaria produce cellule della memoria. Queste, in caso di nuova esposizione all'antigene estraneo, indurranno una forte risposta immunitaria secondaria.

B. La regolazione della risposta immunitaria

Disattivare la risposta immunitaria, una volta che un'infezione è stata bloccata, è importante come attivarla, perché i potenti composti biochimici del sistema immunitario possono anche attaccare i tessuti sani del corpo. Gli immunologi stanno ancora cercando di identificare le precise combinazioni di citochine che segnalano al sistema immunitario di "ritirarsi" dopo che una minaccia è passata. La figura 23 mostra una versione semplificata del meccanismo di feedback negativo che regola le concentrazioni nel sangue dei linfociti e degli anticorpi. Una volta che l'allarme è rientrato, i linfociti T_H regolatori riducono in qualche modo il numero dei linfociti B e T_C che si dividono e l'esercito delle plasmacellule si riduce fino a quando rimangono solo le cellule della memoria.

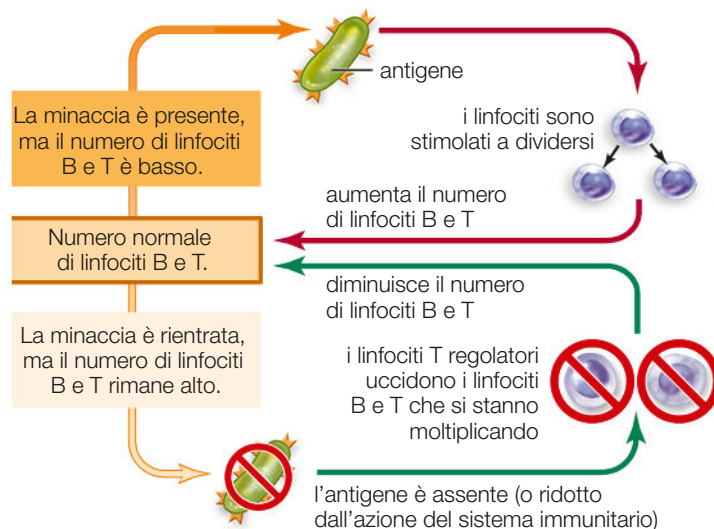


Figura 23 Circuito di feedback del sistema immunitario. Questo circuito di feedback negativo mostra in che modo una reazione immunitaria si interrompe quando crolla la concentrazione dell'antigene.



VIDEO La risposta immunitaria

Che cosa accade se un antigene non *self* è riconosciuto dal sistema immunitario

STUDIO CON METODO

- 24 **Riassumi in un minuto** Spiega la differenza tra la risposta immunitaria primaria e quella secondaria.
- 25 **Descrivi in tre righe** Come è regolata la risposta immunitaria?

I vaccini danno inizio alla risposta immunitaria

Il sistema immunitario è davvero abile nell'evitare che i batteri, i virus e le cellule tumorali prendano il controllo del nostro organismo. Eppure, noi continuiamo a soffrire di malattie infettive incurabili, causate da virus e altri organismi patogeni. Oltre a mantenere adeguate condizioni igienico-sanitarie, un modo per prevenire molte di queste malattie è vaccinarsi.

Un **vaccino** è una preparazione artificiale che stimola l'immunità attiva contro un patogeno senza far insorgere la malattia.

È composto in parte da antigeni che “insegnano” al sistema immunitario di chi lo riceve a riconoscere un patogeno. Quando sono all'interno del corpo, gli antigeni stimolano una risposta immunitaria primaria. Le cellule della memoria rimangono nell'organismo per molto tempo dopo l'esposizione iniziale; in questo modo, un incontro successivo con il vero patogeno scatena una risposta immunitaria secondaria molto rapida. I programmi di vaccinazione riducono quindi sia l'incidenza sia la diffusione delle malattie infettive.

A. La nascita dei vaccini

L'impiego dei vaccini in medicina risale alla fine del XVIII secolo, quando una malattia infettiva incurabile, il vaiolo, si diffuse con effetti devastanti sulla popolazione umana. Il tasso di mortalità tra le persone contagiate era di circa il 25%, mentre i due terzi dei sopravvissuti restavano gravemente sfigurati o ciechi. Nel 1796, un medico di campagna inglese, **Edward Jenner**, trovò un vaccino contro il vaiolo. La sua preparazione conteneva un virus (*Vaccinia virus*) che causa il vaiolo bovino, un'infezione relativamente benigna per gli esseri umani [►24].

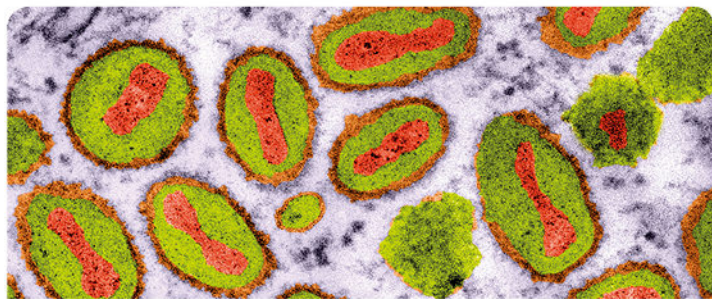


Figura 24 *Vaccinia virus*. Fotografia al microscopio elettronico del virus che causa il vaiolo bovino. In rosso, il materiale genetico del virus; in verde, l'involucro di membrana cellulare proveniente dalla cellula ospite in cui il virus prolifera.

Il virus del vaiolo umano e quello del vaiolo bovino sono simili e condividono alcuni antigeni. L'esposizione al virus bovino conferisce quindi l'immunità al vaiolo.

Il vaccino di Jenner fu al centro di una campagna mondiale per l'eradicazione del vaiolo, iniziata nel 1967. Nel 1980, l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) dichiarò che il vaiolo era stato debellato. Questo evento – l'eradicazione di una malattia – è una pietra miliare della storia della medicina.

B. Tipologie di vaccini

Gli scienziati hanno ormai sviluppato vaccini contro molte malattie contenenti antigeni sotto forme diverse [►Tab. 4]. I vaccini per il morbillo e la parotite, per esempio, contengono virus attenuati (cioè indeboliti). Altri, come il vaccino contro la poliomielite, contengono virus inattivati (morti) che non possono indurre la malattia. I vaccini contro la difterite e il tetano includono la forma inattivata di una tossina prodotta dai batteri responsabili di queste malattie. Altri ancora, come i vaccini contro l'epatite A e B, incorporano solo una porzione della superficie dell'agente patogeno. Il vaccino per l'HPV (*Human papillomavirus*) contiene proteine identiche a quelle sulla superficie del papilloma virus umano, un agente patogeno correlato ad alcuni tumori del collo dell'utero. Anche se i vaccini hanno salvato innumerevoli vite dai tempi di Jenner, non possono ancora prevenire tutte le malattie infettive. Per esempio, i ricercatori non sono ancora riusciti a sviluppare un vaccino contro l'HIV, il virus in rapida evoluzione che causa l'AIDS. Anche i virus dell'influenza mutano rapidamente, così che ogni vaccino è efficace solo per una stagione. Così come, fino a ora, è stato impossibile sviluppare un vaccino efficace contro i numerosi virus che causano il comune raffreddore.

Tabella 4 Tipi di vaccino

Formulazione dei vaccini	Esempi
Patogeno vivo attenuato (indebolito)	Poliomielite (vaccino orale), morbillo, parotite, rosolia, vaiolo
Patogeno inattivato	Poliomielite (vaccino iniettabile), influenza, epatite A
Tossine inattivate	Tetano, difterite
Subunità	Pertosse, epatite B, HPV, malattia di Lyme

C. Vaccinazioni obbligatorie

Il Decreto vaccini del 2017 stabilisce che in Italia siano 10 le vaccinazioni obbligatorie per i minori di 16 anni: antipoliomielitica, antidifterica, antitetanica, anti epatite B, antipertosse, contro *Haemophilus influenzae* di tipo B, antimorbillo, antirosolia, antiparotite e anti varicella. Per queste ultime quattro, l'obbligo è soggetto a revisione ogni tre anni. Altre quattro vaccinazioni, non obbligatorie ma raccomandate, sono quelle antimeningococcica B, antimeningococcica C, antipneumococcica e antirotavirus.

Poliomielite

La poliomielite è una malattia causata da un virus che attacca il sistema nervoso, il quale si diffonde tramite acqua e cibo contaminati o attraverso colpi di tosse e starnuti delle persone infette [▶25]. La distruzione delle cellule nervose a opera del virus causa la paralisi e, nei casi più gravi, la morte. Durante il XVIII e XIX secolo ci furono svariate epidemie di poliomielite, che fecero molte vittime; oggi, grazie alla copertura vaccinale, questa malattia è stata eradicata in Europa. L'ultimo caso registrato in Italia risale al 1982. Tuttavia, poiché la poliomielite è ancora presente in altri Paesi, è importante continuare a immunizzare la popolazione, nel tentativo di debellare definitivamente questa malattia.

Difterite

È causata dal batterio *Corynebacterium diphtheriae*, che produce una tossina che nell'essere umano può colpire diversi organi e specialmente le vie aeree [▶26]. Generalmente, i sintomi comprendono mal di gola, febbre, infiammazione delle tonsille e comparsa di lesioni in gola; in alcuni casi possono sorgere complicazioni a livello cardiaco.

La difterite può essere trattata con antibiotici e antitossine, ma la prevenzione risulta essere la nostra arma più

efficace: la vaccinazione consiste nell'inoculazione di una tossina inattivata, che presenta gli antigeni caratteristici ma è incapace di scatenare la patologia.

Tetano

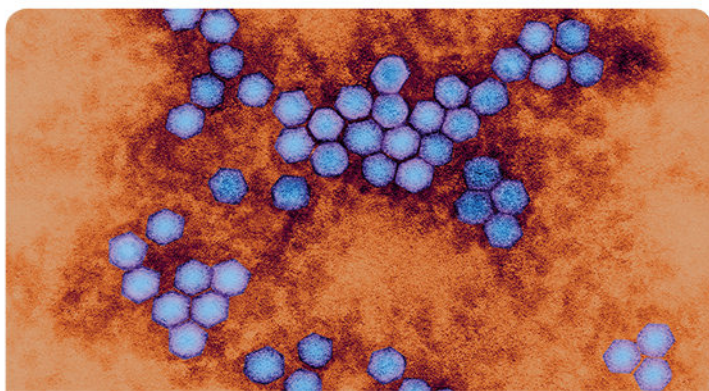
Il responsabile di questa malattia è il batterio *Clostridium tetani* che produce una tossina (la tetanospasmina) tossica per il sistema nervoso. Questo batterio vive normalmente all'interno dell'apparato digerente di diversi animali, e si può quindi diffondere nell'ambiente per mezzo delle feci. Quando il batterio entra a contatto con una ferita, esso può spostarsi nel flusso sanguigno per andare a colpire il sistema nervoso centrale. Sintomi di un'infezione tetanica sono l'irrigidimento della muscolatura e la comparsa di spasmi; il vaccino, come nel caso della difterite, è una tossina inattivata e ha una durata di circa 10 anni, al termine dei quali è necessario effettuare un richiamo.

Epatite B

L'epatite B è dovuta a un virus che infetta il fegato, causando nausea, vomito e, in alcuni casi, ittero, ossia un accumulo di bilirubina nel sangue che determina la colorazione giallastra di pelle, mucose e occhi. L'infezione può cronicizzarsi e determinare ulteriori complicazioni, come la cirrosi epatica e il tumore al fegato. L'epatite B si può trasmettere attraverso rapporti sessuali non protetti oppure tramite il contatto con strumenti contaminati come aghi e siringhe.

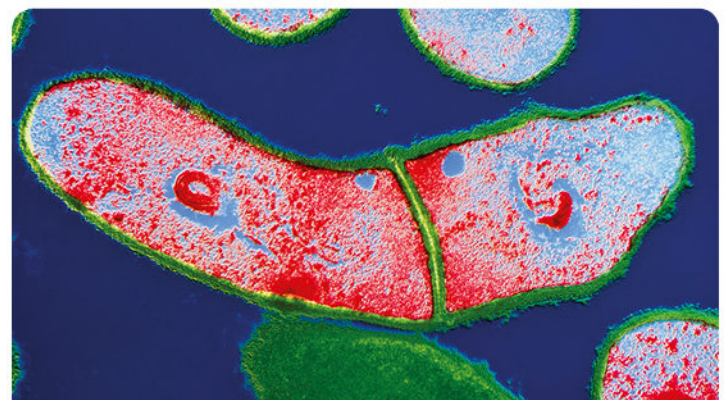
Pertosse

Il batterio responsabile della pertosse è *Bordetella pertussis*, che si instaura nelle vie aeree e causa violenti attacchi di tosse. Questa malattia, che è comune specialmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni, è piuttosto rara nei Paesi in cui è diffuso il vaccino, come l'Italia. Il vaccino può essere fatto con il batterio inattivato oppure con subunità batteriche.



75 µm TEM (falsi colori)

Figura 25 Polio. Il virus responsabile della poliomielite (*Enterovirus C*) è un virus a RNA protetto da un capsido proteico.



0,25 µm TEM (falsi colori)

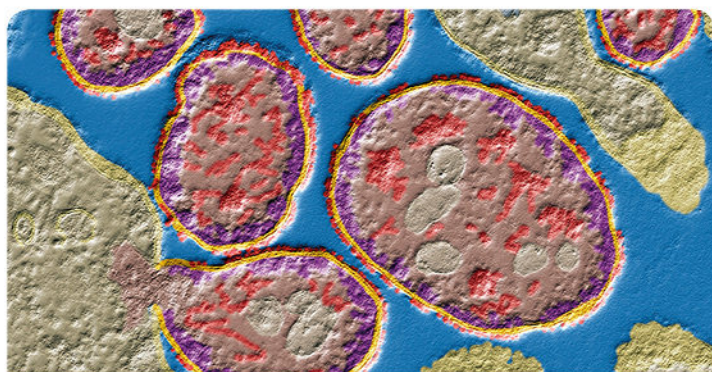
Figura 26 Difterite. Il nucleoide del batterio *Corynebacterium diphtheriae*, dalla forma a spirale, è visibile in rosso; il batterio è circondato da una parete cellulare mucosa (in verde).

Haemophilus influenzae B

Haemophilus è un batterio che si trova in molti portatori asintomatici, ossia soggetti che non accusano particolari problemi. Tuttavia, quando raggiunge il circolo sanguigno esso può infettare diversi organi, causando varie patologie; le più gravi sono meningite (un'infezione delle meningi, le sottili membrane che avvolgono il cervello) e sepsi (un'infezione diffusa del sangue). Il vaccino, come quello della pertosse, è formato da subunità batteriche.

Morbillo

Si tratta di una malattia causata da un virus appartenente al genere *Morbillivirus*; si manifesta con febbre ed eruzione cutanea (comparsa di macchioline rosse sulla pelle) [▶27]. Può essere molto pericoloso quando dà luogo a complicazioni, generalmente dovute al manifestarsi di altre infezioni, come encefaliti e polmoniti soprattutto nei bambini piccoli. Non esiste una cura per il morbillo: una volta contratta la malattia, l'unica strategia possibile è intervenire sui singoli sintomi. La vaccinazione (fatta con virus vivi attenuati) rimane la strategia migliore.



0,25 μm TEM (falsi colori)

Figura 27 Morbillo. Il virus del morbillo è formato da RNA circondato da un involucro caratterizzato da numerose proteine di superficie, che sono utilizzate per aderire e per penetrare nelle cellule ospiti. Il virus in basso a sinistra sta emergendo da una cellula ospite.

Rosolia

La rosolia è causata da un virus appartenente al genere *Rubivirus*. Si manifesta con una leggera febbre, spesso accompagnata da un'eruzione cutanea; in genere, si tratta di una malattia benigna che passa spontaneamente, tanto che molti non si accorgono nemmeno di averla contratta. Tuttavia, la rosolia diventa estremamente pericolosa per le donne in gravidanza, dal momento che può determinare un aborto spontaneo oppure può causare gravi danni al feto. Il vaccino consiste nel virus attenuato.

Parotite

La parotite, a cui ci si riferisce comunemente come “orecchioni”, è una malattia virale che causa febbre e gonfiore delle ghiandole salivari (soprattutto delle ghiandole parotidi, da cui il nome). In alcuni casi, la parotite può dar luogo a complicazioni come meningite e perdita dell'udito; inoltre, quando è contratta da maschi puberi può causare l'orchite, un'inflammatione dei testicoli che può portare alla sterilità.

Varicella

La varicella si manifesta con febbre ed eruzioni cutanee, in particolare con la comparsa di vescicole pruriginose che nel giro di qualche giorno si trasformano in crosticine e si staccano. Il virus che la causa, *Varicella zoster*, rimane dormiente all'interno dell'organismo anche dopo che la malattia è passata. In alcuni casi, si può manifestare anche a distanza di decenni dall'infezione originaria sotto forma di herpes zoster (detto fuoco di Sant'Antonio).

STUDIO CON METODO

26 Ripeti la definizione Che cos'è un vaccino?

27 Schematizza in tabella Quali sono le dieci vaccinazioni obbligatorie in Italia? Descrivile brevemente.



Investigating life

Why do we need multiple doses of the same vaccine?



Vaccines stimulate the immune system to produce memory cells, which “remember” their exposure to the antigens in the vaccine. These memory cells can last for decades, triggering the production of antibodies when the real pathogen comes along. Yet most childhood vaccines require a series of shots, spaced out over months or years. And the tetanus and diphtheria vaccines require booster shots at least every 10 years. Why isn't one dose enough? The answer has to do with the number of memory cells that the body produces after exposure to the vaccine. After just one dose, the number of memory cells may be too small to launch an effective immune response against a pathogen. Repeated doses ensure a stronger immune response because they trigger the formation of more memory cells. The vaccine's formulation therefore helps determine the need

for booster shots. A vaccine that consists of active viruses, such as the one Jenner used against smallpox, triggers a mild infection in the body. During this period, which lasts for about a week, new viruses are produced. This lengthy exposure to viral antigens stimulates a robust immune response, so booster shots are not usually necessary. On the other hand, when a vaccine contains toxins or inactivated viruses, no infection occurs. The body's exposure to the antigens is therefore relatively brief. In that case, repeated shots help boost the number of memory cells over time.

booster shot
smallpox
immunoresponse

iniezione di richiamo
vaiolo
risposta immunitaria

In alcune situazioni, il sistema immunitario può dirigere la sua azione verso le cellule del corpo (malattie autoimmuni), oppure può non essere in grado di organizzare una difesa contro gli agenti patogeni (immunodeficienza). Inoltre, può accadere che la risposta immunitaria sia scatenata da sostanze innocue (allergie).

A. Le malattie autoimmuni

In teoria, il sistema immunitario non attacca mai le cellule del proprio corpo. Durante lo sviluppo, infatti, i linfociti che legano le molecole presenti nel corpo dovrebbero essere eliminati per delezione clonale. Esistono, tuttavia, delle **malattie autoimmuni** in cui il sistema immunitario attacca anche gli antigeni *self* [►Tab. 5]; i danni a tessuti e organi che ne risultano possono essere anche molto gravi.

Tabella 5 Esempi di malattie autoimmuni

Malattia	Sintomi	Bersaglio degli anticorpi
Glomerulonefrite	Dolori alla schiena, danni ai reni	Antigeni delle cellule renali simili agli antigeni dello streptococco
Malattia di Graves	Perdita di peso, irritabilità, aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna	Tiroide
Diabete di tipo I	Sete, fame, debolezza, deperimento	Pancreas
<i>Myasthenia gravis</i>	Debolezza muscolare, difficoltà a parlare e a inghiottire	Cellule muscolari scheletriche
Febbre reumatica (reumatismo articolare acuto)	Debolezza, fiato corto	Antigeni delle valvole cardiache che assomigliano agli antigeni dello streptococco
Artrite reumatoide	Dolore e deformazione articolare	Cellule che rivestono le articolazioni
Sclerodermia	Ispessimento, indurimento e pigmentazione di parti della cute	Cellule del tessuto connettivo
Lupus eritematoso sistemico	Eruzione cutanea rossastra sul viso, debolezza, danni ai reni	DNA, neuroni, cellule ematiche

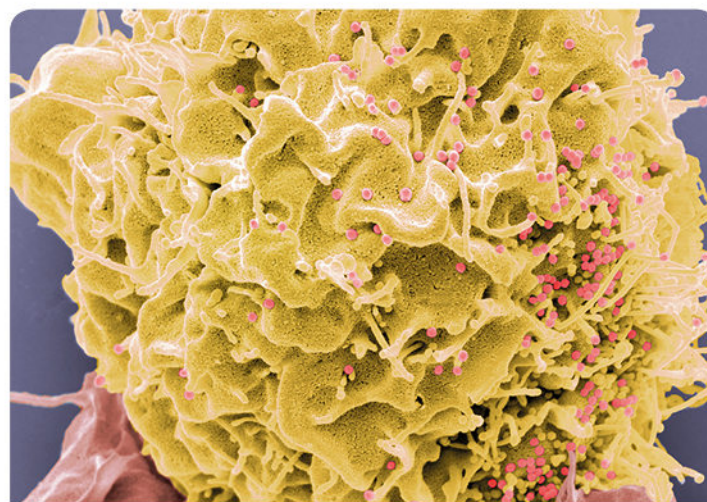
Le cause dell'autoimmunità sono ancora poco chiare. Sappiamo, per esempio, che il corpo sviluppa tolleranza rispetto ad alcuni antigeni *self* attraverso la delezione di linfociti nel midollo osseo rosso e nel timo e che altri meccanismi di tolleranza agiscono sui linfociti maturi: in alcuni casi, il corpo ignora gli antigeni *self* per ragioni ancora non comprese. Determinando quali antigeni *self* inducono tolleranza e perché, si potrà giungere a una migliore comprensione dell'autoimmunità, e forse a trattamenti più efficaci.

B. Le immunodeficienze

L'**immunodeficienza** è una condizione caratterizzata dalla mancanza di uno o più componenti essenziali del sistema immunitario. Con il sistema immunitario indebolito, una persona è vulnerabile a patogeni opportunisti e allo sviluppo di forme tumorali che di solito non colpiscono chi ha un sistema immunitario sano. I virus come l'HIV possono indebolire il sistema immunitario, così come alcune malattie ereditarie e i farmaci immunosoppressori come i cortisonici.

Il **virus dell'immunodeficienza umana** (HIV) causa l'AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita). L'HIV può essere trasmesso attraverso il contatto sessuale o l'uso di aghi contaminati, oppure dalla madre al suo bambino, durante il parto o l'allattamento.

Il bersaglio principale dell'HIV sono i linfociti T_H [►28]. L'RNA virale si integra nel genoma di queste cellule e codifica per le proteine necessarie a fabbricare nuovi virus HIV. I linfociti T infettati muoiono mentre assemblano e rilasciano i nuovi virus, che infettano altri linfociti T_H .



1 μm SEM (falsi colori)

Figura 28 HIV. Le particelle virali dell'HIV (in rosa) emergono dalla membrana di un linfocita T infetto.

Di conseguenza, l'infezione si diffonde nell'organismo. Per un periodo che può variare da pochi mesi a un decennio e più, non appare nessun sintomo dell'AIDS, perché il corpo riesce a produrre linfociti T_H in quantità tale da compensare l'azione dei virus. Durante questo periodo di tempo (periodo di latenza), i linfociti B fabbricano anticorpi contro il virus; la presenza di queste proteine può essere rilevata con un test immunologico. Gli anticorpi, però, non riescono a impedire la formazione di nuovi virus.

Le persone positive all'HIV tengono sotto controllo l'evoluzione della malattia con esami del sangue periodici che misurano il numero di linfociti T. Quando il livello di queste cellule cala, diminuisce anche la capacità dei linfociti T_C di distruggere le cellule infette. Nel tempo, il sistema immunitario crolla e appaiono le infezioni e le forme di tumore che caratterizzano l'AIDS. Il sarcoma di Kaposi e la polmonite da *Pneumocystis carinii* sono due malattie tipicamente associate all'AIDS, ma i pazienti sono soggetti a molte altre malattie infettive.

L'AIDS è la conseguenza di un'infezione virale, ma le immunodeficienze possono essere anche ereditarie.

Le **immunodeficienze primarie** sono malattie genetiche che rendono un individuo parzialmente o completamente privo di difese immunitarie. Esistono diversi tipi di immunodeficienze primarie: malattie per cui i linfociti non si sviluppano mai, oppure quelle in cui perdono la capacità di trasformarsi in plasmacellule. In entrambi i casi, il malato non può difendersi dagli organismi patogeni.

L'**immunodeficienza combinata grave** (o SCID) è una malattia genetica caratterizzata dalla totale compromissione dei linfociti T e B. La maggior parte dei bambini nati con la SCID riceve un trapianto di midollo prima dei tre mesi di vita. In alcuni pazienti si è potuto ricorrere alla terapia genica per sostituire i geni difettosi.

L'immunodeficienza è comune anche nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di organo. Per evitare il rigetto di un organo trapiantato, i pazienti devono assumere farmaci immunosoppressori per il resto della vita e sono quindi vulnerabili a infezioni opportunistiche.

C. Le allergie

Le **allergie** insorgono quando il sistema immunitario è ipersensibile e reagisce in modo eccessivo a una sostanza innocua [►29]. Tra gli **allergeni** più comuni, o antigeni che scatenano una reazione allergica, ci sono molti alimenti, gli acari, il polline, il pelo degli animali e gli oli contenuti nelle foglie di alcune piante.

Gli allergeni attivano i linfociti B che producono anticorpi IgE. Una prima esposizione all'allergene dà inizio a una fase di **sensibilizzazione**, durante la quale gli anticorpi si legano ai mastociti. Con l'esposizione successiva, gli

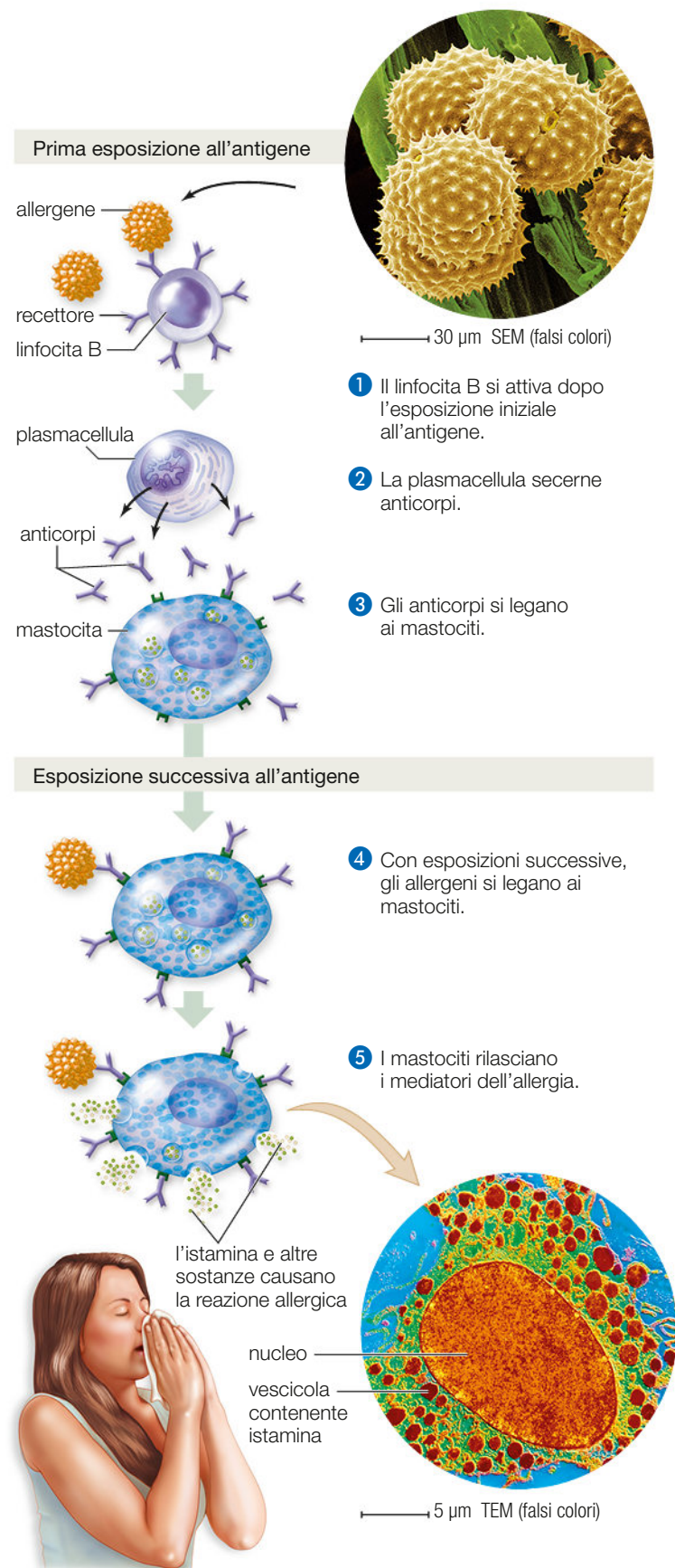


Figura 29 Allergia da polline. Il polline entra negli occhi, nel naso e nei polmoni, attivando i linfociti B che si differenziano in plasmacellule e iniziano a secernere anticorpi. Gli anticorpi si attaccano ai mastociti. Quando lo stesso tipo di polline entra nuovamente in contatto con il sistema immunitario, si lega agli anticorpi dei mastociti. I mastociti scoppiano, rilasciando istamina e altre sostanze che scatenano la reazione allergica.

allergeni si legano agli IgE posti sui mastociti, causando un rapido rilascio di **istamina** e di altri mediatori della risposta allergica.

I sintomi di una risposta allergica dipendono dalla parte del corpo nella quale i mastociti rilasciano i mediatori. I mastociti sono presenti in abbondanza nella pelle, nelle vie respiratorie e nel tubo digerente, quindi le allergie riguardano spesso questi organi. I sintomi risultanti sono orticaria, naso e occhi che colano, asma, nausea, vomito e diarrea.

I farmaci antistaminici alleviano questi sintomi impedendo che l'istamina si leghi alle cellule bersaglio.

Alcune persone reagiscono agli allergeni con uno **shock anafilattico**, una reazione rapida, diffusa e potenzialmente letale, durante la quale i mastociti rilasciano mediatori per tutto il corpo. Lo shock anafilattico è spesso il risultato di un'allergia a farmaci, alle punture di insetti o a qualche alimento.

L'allergia al sesamo o alle arachidi, per esempio, sta diventando sempre più frequente. In questi casi gli allergeni sono proteine di riserva del seme che entrano nel flusso sanguigno senza essere digerite. Il fatto che la reazione allergica iniziale si manifesti mediamente intorno ai 14 mesi di vita fa pensare che la sensibilizzazione avvenga molto prima, durante l'allattamento o prima della nascita. L'esposizione precoce ai microrganismi e ai virus sembra essere fondamentale per lo sviluppo del sistema immunitario. Alcuni studi sostengono l'ipotesi secondo la quale l'eccessiva igiene avrebbe contribuito al recente aumento nella prevalenza di asma e di alcune allergie.

Apparentemente, vivere in un ambiente quasi asettico non stimola a sufficienza il sistema immunitario nelle prime fasi della vita.

D. Incompatibilità del fattore Rh

Dato che il sistema immunitario rigetta le cellule non *self*, sembra incredibile che durante la gravidanza l'organismo della madre non distrugga il feto che ospita. In genere, la risposta immunitaria della donna si attenua durante la gravidanza, per poi riacquistare forza subito dopo il parto. Tuttavia, un problema serio che può verificarsi in gravidanza riguarda una proteina (antigene) presente sulla superficie dei globuli rossi chiamata fattore Rh [►30]. Una persona può essere Rh positiva (Rh⁺) quando l'antigene è presente o Rh negativa (Rh⁻) se assente.

Immaginiamo che una donna Rh⁻ aspetti un bambino Rh⁺. Durante il parto, alcune cellule del figlio possono entrare nel flusso sanguigno della madre. Il sistema immunitario della madre inizia quindi a produrre anticorpi contro l'antigene Rh.

Nelle gravidanze successive, se il feto è Rh⁺ gli anticorpi possono attraversare la placenta e danneggiare il suo sangue. Una trasfusione di sangue Rh⁻ alla nascita può salvare la vita del neonato, ma ormai ciò è necessario solo di rado. Si preferisce invece somministrare alle donne Rh⁻ anticorpi IgD in grado di bloccare la risposta immunitaria all'antigene Rh.

STUDIO CON METODO

- 28 Ripeti la definizione** Che cosa si intende per autoimmunità?
- 29 Descrivi in tre righe** Quali cellule del sistema immunitario sono attaccate dall'HIV, e con quali conseguenze?
- 30 Schematizza in tabella** Quali cellule e sostanze partecipano a una reazione allergica?

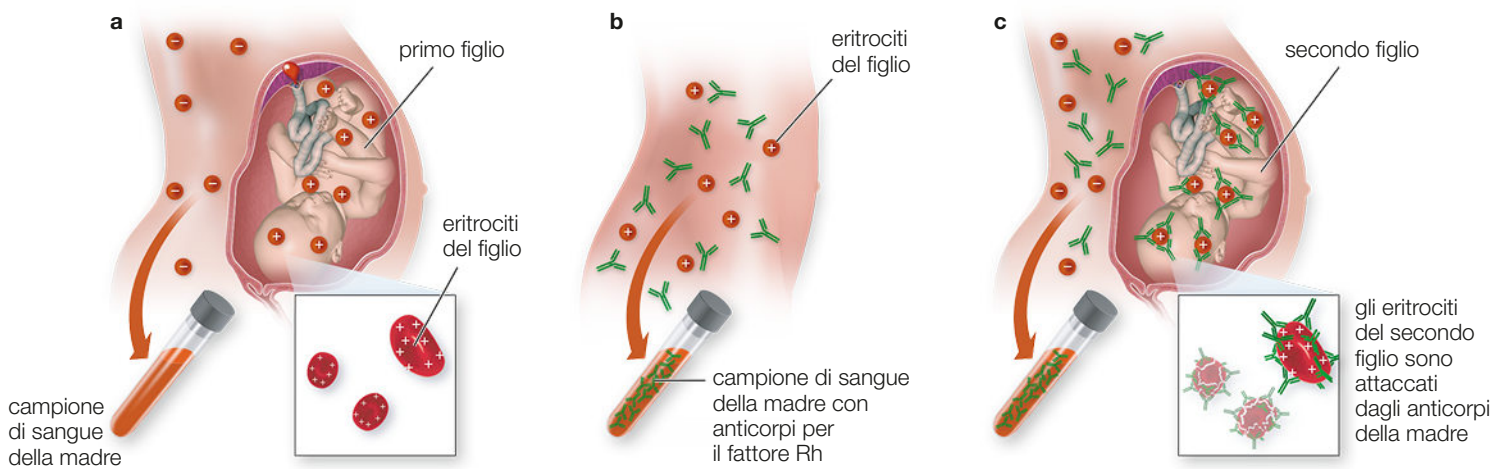


Figura 30 Fattore Rh. (a) Una donna Rh⁻ viene a contatto con il sangue del figlio Rh⁺, generalmente al momento del parto; (b) dopo il parto, il suo sistema immunitario produce anticorpi contro il fattore Rh espresso dalle cellule del sangue del figlio; (c) se la donna rimane nuovamente incinta di un bambino Rh⁺, i suoi anticorpi possono attraversare la placenta e attaccare il feto, danneggiandolo.

25.11 Florence Sabin, la donna dei primati

*I hope my studies may be an encouragement to other women, especially to young women, to devote their lives to the larger interests of the mind.**

Che cosa ha fatto

Pioniera delle donne in medicina, ha dimostrato il modo in cui si formano i vasi linfatici e contribuito alla comprensione dei meccanismi all'origine della tubercolosi.

L'iscrizione alla scuola medica

Florence Rena Sabin [▶31] nasce nel 1871 a Central City, in Colorado. Dopo il diploma si iscrive allo Smith College e nel 1893 consegue una prima laurea in scienze. Il medico dell'istituto, la dottoressa Grace Preston, la incoraggia a intraprendere gli studi in medicina. Quello stesso anno, a Baltimora, viene inaugurata la Johns Hopkins School of Medicine. Aperta grazie al contributo economico di un gruppo di donne dell'alta borghesia locale, si tratta della prima scuola medica a consentire l'iscrizione alle ragazze. Le alte rette della Johns Hopkins sono al di là della portata delle modeste finanze di Florence, che è spinta dai parenti a interrompere gli studi e a dedicarsi all'insegnamento; per due anni insegna matematica a Denver, ma lo fa solo per mettere da parte i soldi con cui finanziare la sua iscrizione alla scuola medica. Nel 1896, dopo aver superato un duro test selettivo, riesce ad accedere alla Johns Hopkins.

Scoperte e primati

Le sue capacità attirano l'attenzione di Franklin P. Mall, direttore del dipartimento di anatomia, che la coinvolge in due importanti progetti: la realiz-

zazione di un modello tridimensionale del tronco cerebrale di un neonato e un'indagine sullo sviluppo embriologico del sistema linfatico. A quel tempo l'opinione prevalente tra gli anatomici era che i vasi linfatici fossero strutture aperte che si formano nel mesenchima, il tessuto connettivo indifferenziato dell'embrione; iniettando sostanze colorate negli embrioni di maiali, Florence Sabin dimostra che i vasi linfatici sono in realtà strutture chiuse che non derivano dal mesenchima, ma dalle vene. Grazie a questi successi, nel 1902 ottiene un incarico come docente di embriologia e istologia alla Johns Hopkins e nel 1905 è promossa professore associato.

Nel corso degli anni conquista primati su primati: nel 1917 è la prima donna a ottenere il titolo di professore ordinario e nel 1925 la prima a diventare membro della National Academy of Sciences. Lo stesso anno lascia la Johns Hopkins e accetta di dirigere il dipartimento di studi cellulari del Rockefeller Institute for Medical Research di New York. Qui conduce una ricerca sul modo in cui i monociti e altre cellule del sistema immunitario reagiscono al batterio responsabile della tubercolosi (*Mycobacterium tuberculosis*), ottenendo importanti risultati che consentono di comprendere meglio i meccanismi all'origine della malattia. Fervente attivista politica, tra le altre cose lavora come volontaria in un ente di Baltimora che offre alle donne delle classi più disagiate l'opportunità di accedere gratuitamente a cure e trattamenti.

Una seconda vita

Florence Sabin si ritira nel 1938, ma sei anni dopo il governatore dello stato del Colorado le chiede di guidare il Comitato per la Salute dello Stato. Ormai ultrasettantenne, si dedica anima e corpo a questo lavoro e redige personalmente otto disegni di legge, poi



Figura 31 Florence Rena Sabin. Sabin è stata la prima donna a diventare professore ordinario e a diventare membro della National Academy of Sciences.

approvati, oggi conosciuti col nome di Sabin Health Laws. Nel 1947, nominata Responsabile della salute cittadina dal sindaco di Denver, avvia un programma di educazione pubblica alla salute grazie al quale i casi di tubercolosi nella capitale del Colorado si riducono di oltre il 50%. Si ritira ufficialmente nel 1951, all'età di ottant'anni, ma continua a combattere per una sanità pubblica più equa ed efficiente fino alla morte, nel 1953. Nel 1959 una sua statua viene scelta per rappresentare lo stato del Colorado nella National Statuary Hall Collection del Campidoglio, a Washington.

STUDIO CON METODO

- 31 Descrivi in tre righe** Che cosa sono i vasi linfatici e da cosa hanno origine?
- 32 Riassumi in un minuto** Secondo te, quali sono state le conquiste più importanti della lunga carriera di Florence Sabin? Giustifica la tua risposta.

*Spero che i miei studi possano essere un incoraggiamento per altre donne, specialmente per le giovani donne, a dedicare le loro vite ai più grandi interessi della mente.

Il sistema linfatico e l'immunità

 **BACHECA ONLINE**

Modifica o integra la tua linea del tempo usando la bacheca di Padlet.



1901

Florence Sabin dimostra che i vasi linfatici sono strutture chiuse che non derivano dal mesenchima, ma dalle vene.

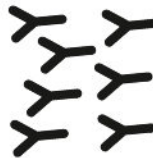
1884

Louis Pasteur scopre che le colture batteriche attenuate (ovvero esposte per lungo tempo ad alte temperature, ossigeno e agenti chimici) rendono immune l'organismo in cui vengono inoculate. A partire da questo presupposto produce i vaccini contro il colera dei polli, il carbonchio e la rabbia e dà inizio all'era dell'immunità attiva artificiale.



1890

Emil von Behring e Kitasato Shibasaburō dimostrano che introducendo nel corpo sostanze nocive prodotte dai batteri, chiamate tossine, l'organismo produce antitossine, o anticorpi, capaci di neutralizzare l'agente patogeno.



1600

1800

1900

1801

Edward Jenner pubblica *The Origin of Vaccine Inoculation*, in cui descrive gli esperimenti che lo hanno portato a mettere a punto il vaccino contro il vaiolo e a comprendere i principi dell'immunizzazione.



1884

Il'ja Il'ič Mečnikov conduce una serie di esperimenti che lo portano a dimostrare il ruolo dei fagociti nella difesa dell'organismo e a elaborare la prima teoria cellulare dell'immunità.



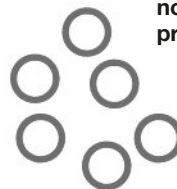
1900

Paul Ehrlich elabora la cosiddetta teoria delle catene laterali, secondo cui ai lati delle cellule viventi sono presenti delle catene in grado di legarsi a una particolare tossina, che in caso di pericolo sono prodotte in numero superiore alla norma, staccandosi dalla cellula e tramutandosi in anticorpi.



1900

Jules Bordet scopre che per la distruzione dei batteri è necessario che l'organismo che li ospita contenga oltre a delle sostanze specifiche, gli anticorpi, anche sostanze non specifiche, dette proteine del complemento.



1652-1653

Olaus Rudbeck, anatomista svedese, scopre che nel fegato sono presenti alcuni vasi contenenti un fluido incolore. Li chiama vasi epato-acquosi, ma prima che i risultati vengano resi noti **Thomas Bartolin**, anatomista svedese, pubblica un libro in cui dichiara di aver individuato le stesse strutture, che lui chiama per la prima volta vasi linfatici, e di aver scoperto che sono presenti in ogni parte del corpo.



1944

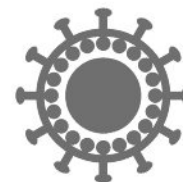


Peter Brian Medawar dimostra che gli antigeni che rendono possibile l'immunità ai trapianti possono essere estratti dalle cellule (tolleranza immunologica acquisita).



1961

Jacques Miller scopre il ruolo del timo, **identifica i due principali sottogruppi di linfociti (T e B)** e descrive la loro funzione.

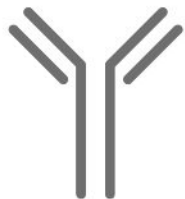


1983

Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi e altri membri dell'équipe dell'Istituto Pasteur di Parigi, **scoprono che l'AIDS**, sindrome da immunodeficienza acquisita, è causata da uno specifico virus, poi chiamato **HIV (Human Immunodeficiency Virus)**.

1959

Rodney Robert Porter descrive per la prima volta la **struttura chimica degli anticorpi**.



2000



1959

James Learmonth Gowans compie importanti scoperte **sul ciclo vitale dei linfociti** – descrivendo per la prima volta il loro passaggio dal sangue al sistema linfatico e viceversa – e sul loro ruolo nella risposta immunitaria.



2017

Antoine Louveau e Jonathan Kipnis, alla guida di un team di ricercatori dell'Università della Virginia a Charlottesville, **scoprono l'esistenza di una rete di sottili vasi linfatici che attraversa il cervello**, dimostrando così per la prima volta che quest'organo non è completamente isolato dal sistema immunitario.



TIMELINE

Le scoperte che rivoluzionano la medicina

A volte si è tentati di credere che oggi, grazie agli strumenti sofisticati di cui disponiamo e alle conoscenze acquisite in secoli di ricerca medica, non ci sia più nulla da scoprire riguardo la struttura e il funzionamento del corpo umano. Non è così. I risultati dello studio condotto da Antoine Louveau e Jonathan Kipnis dimostrano come sia ancora possibile, nel XXI secolo, compiere scoperte in grado di cambiare idee consolidate e aprire nuovi scenari per la ricerca e prospettive inaspettate in ambito terapeutico (in questo caso il lavoro dei due scienziati potrebbe avere notevoli ricadute nella cura di molte malattie neurologiche).

Svolgimento

La classe viene suddivisa in due gruppi. Gli studenti del primo gruppo selezioneranno, integrando quanto studiato a scuola con una ricerca autonoma, le scoperte che secondo loro hanno segnato un punto di svolta negli ultimi duecento anni di storia della medicina, portando la comunità scientifica a cambiare radicalmen-

te la propria visione; il secondo, prendendo spunto dalla ricerca riportata sopra, cercherà invece di individuare quali scoperte, tra quelle compiute negli ultimi vent'anni, si possono ancora definire rivoluzionarie, soprattutto per i potenziali risvolti terapeutici. Ultimata la raccolta di dati, gli studenti costruiranno una vera e propria timeline degli eventi che hanno rivoluzionato la medicina, ragionando insieme sull'impatto che queste scoperte hanno avuto sulla vita delle persone e sui possibili scenari futuri.

Autovalutazione

- Questa attività ha modificato, in tutto o in parte, la tua idea di progresso scientifico? Se sì, perché?
- Quali sono le competenze che pensi di avere acquisito o rafforzato?
- Quali passaggi aggiungeresti o elimineresti per migliorare lo svolgimento dell'attività?
- Pensi che potresti utilizzare ciò che hai appreso durante questa attività nella tua vita quotidiana? Se sì, in che modo?

Il sistema linfatico collabora con la circolazione e le difese immunitarie

Il **sistema linfatico** lavora in sinergia con l'apparato cardiovascolare e con il sistema immunitario e svolge funzioni di mantenimento dell'**equilibrio dei liquidi corporei**, **immunità** e **assorbimento dei lipidi**. È costituito da una rete di **vasi linfatici**, in cui scorre la **linfa**, e di **organi linfoidi**, suddivisi in primari (midollo osseo e timo) e secondari (linfonodi, tonsille e milza). Gli organi linfoidi producono e accumulano i **linfociti**, che raggiungeranno le varie parti del corpo circolando nei vasi linfatici.

Il sistema immunitario protegge da infezioni e tumori

Il **sistema immunitario** riconosce le cellule dell'organismo e combatte gli **agenti patogeni** e le altre sostanze estranee.

È composto da liquidi, da composti chimici con funzione di difesa e da leucociti. Esistono cinque categorie di **leucociti**: monociti-macrofagi, neutrofilo, eosinofilo, basofilo e linfociti. I meccanismi di difesa forniscono due tipi di immunità, innata e adattativa.

L'immunità innata è rapida e aspecifica

L'**immunità innata** è aspecifica ed è perciò attiva contro qualsiasi agente patogeno. Il primo meccanismo di difesa è costituito dalle **barriere fisiche e chimiche**, che impediscono ai patogeni e alle sostanze estranee di penetrare nel corpo.

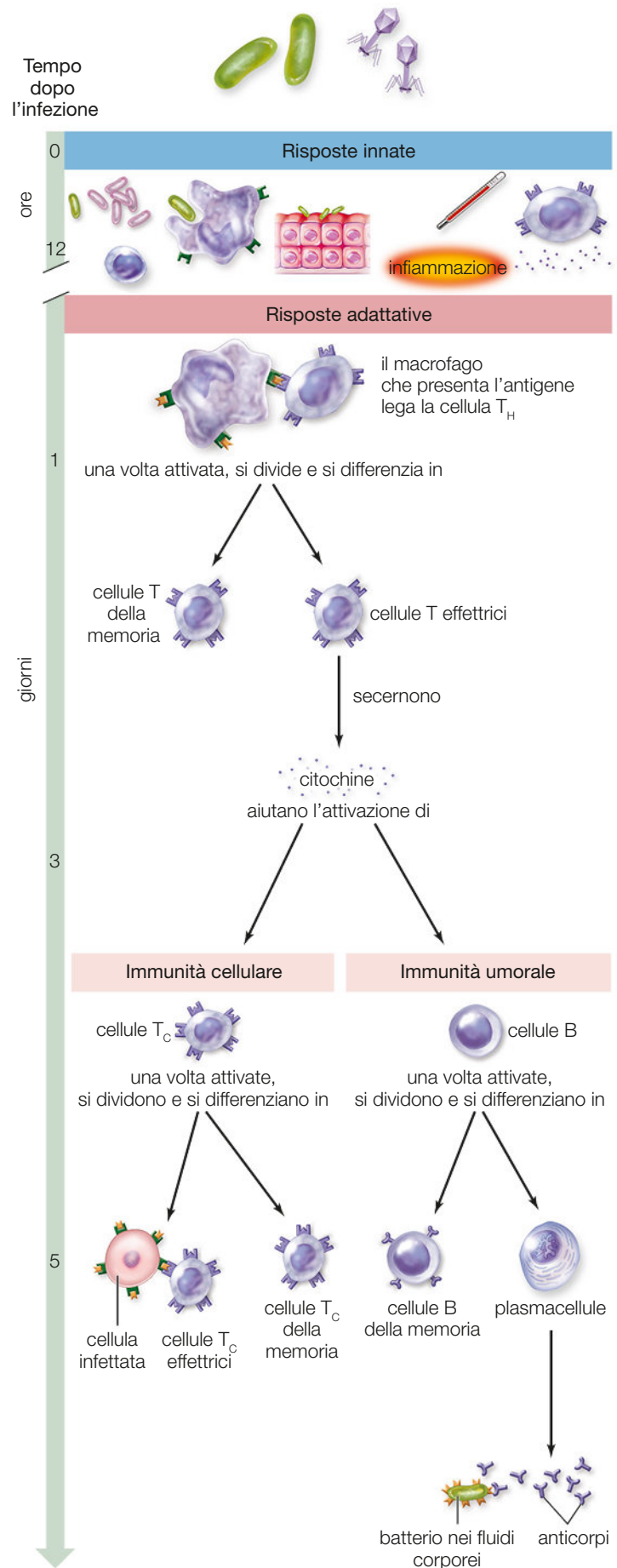
Se i patogeni superano la prima linea di difesa, l'organismo reagisce con l'**infiammazione**, che permette a sostanze antimicrobiche (in particolare **proteine del complemento** e **citochine**) e a vari tipi di **leucociti** di raggiungere l'area della ferita.

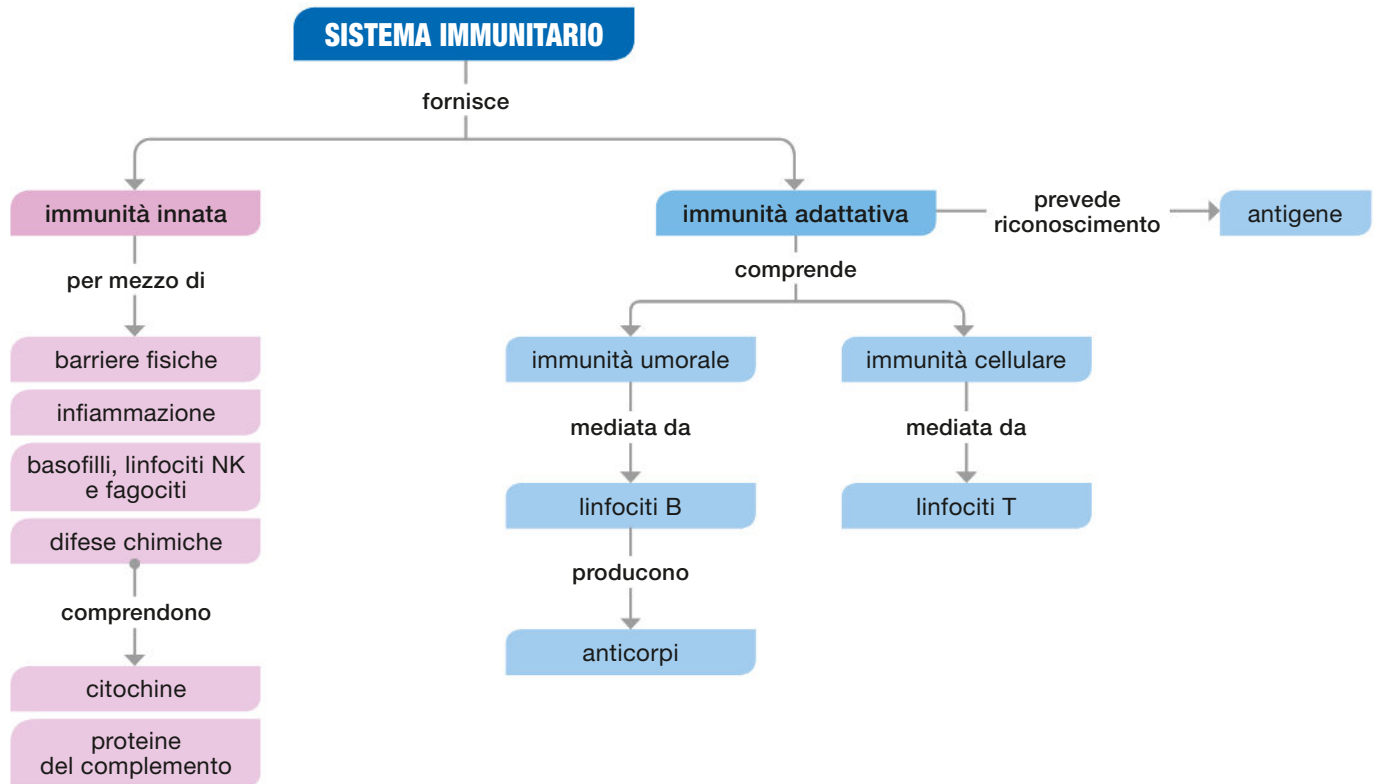
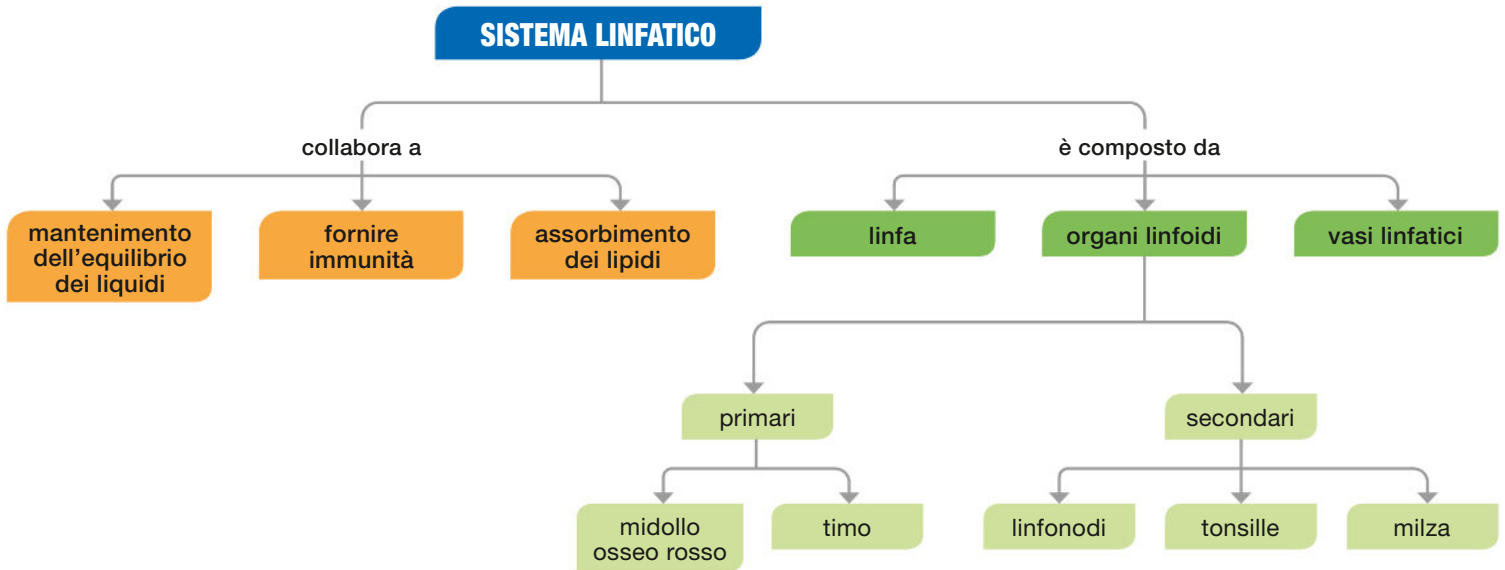
L'immunità adattativa difende da patogeni specifici

L'**immunità adattativa** agisce su obiettivi ben precisi, scatenando una **risposta specifica** per ogni singolo patogeno. La risposta adattativa è più lenta di quella innata, ed è attivata solamente quando un patogeno riesce a superare questa prima linea di difesa. Le cellule preposte all'immunità adattativa sono i **linfociti B e T**, che hanno sulla superficie dei recettori antigenici in grado di riconoscere specifici **antigeni** bersaglio.

Quando un recettore si lega al suo antigene, il linfocita si attiva e avvia un processo di **selezione clonale** che permette di generare cloni di **cellule effettrici** e **cellule della memoria**.

Esistono due tipi di risposta adattativa: la risposta immunitaria **cellulare** mediata dai linfociti T; la risposta immunitaria **umorale** mediata dai linfociti B è basata sull'azione degli **anticorpi**.





Rispondi alle domande che seguono facendo riferimento ai contenuti del capitolo, al riepilogo visuale e alla mappa.

- Qual è la differenza tra immunità innata e immunità adattativa?
- Quali sono le barriere coinvolte nella risposta innata?
- Qual è il ruolo delle cellule della memoria?
- In che modo le citochine favoriscono l'attivazione della risposta immunitaria cellulare e umorale?
- Qual è la funzione delle proteine del complemento?
- Che cosa sono gli anticorpi?
- Osserva il disegno nel riepilogo visuale e spiega la differenza tra immunità cellulare e immunità umorale.
- Come potresti collegare nella mappa i termini linfa e linfonodi?
- In quale posizione della mappa potresti inserire i macrofagi?
- Evidenzia nella mappa i componenti del sistema immunitario attivati da un vaccino.



Simula la parte di biologia di una prova di accesso all'università.

Rispondi ai test 11-22 in 20 minuti e calcola il tuo punteggio confrontando le soluzioni che trovi alla fine del libro.

11 Il nostro sistema immunitario reagisce all'attacco di agenti patogeni o a molecole estranee in modo specifico o aspecifico. Quale delle seguenti reazioni è specifica?

- A Risposta umorale D Fagocitosi
 B Risposta infiammatoria E Sistema del
 C Emostasi complemento

(Odontoiatria e protesi dentaria, aa 2006-2007)

12 Per antigeni si intende:

- A molecole che distruggono attivamente gli agenti infettanti
 B molecole che inducono nell'organismo ospite una risposta immunitaria
 C geni antagonisti al carattere dominante
 D geni antagonisti al carattere recessivo
 E coppie di alleli sui cromosomi omologhi

(Veterinaria, aa 2006-2007)

13 Quale tra i seguenti elementi ha un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria specifica?

- A Proteina del complemento Immunoglobulina
 B Interferone E Linfocita *natural killer*
 C Macrofago

(Veterinaria, aa 2012-2013)

14 Quali sono le cellule del sistema immunitario che sintetizzano gli anticorpi?

- A I linfociti T D I mastociti (*mastzellen*)
 B I macrofagi Le plasmacellule
 C I neutrofilii

(Medicina e chirurgia, aa 2009-2010)

15 Quale/i delle seguenti affermazioni è/sono vera/e per la risposta immunitaria primaria e secondaria?

1. Può essere attivata dall'esposizione a un antigene.
2. Produce anticorpi specifici contro un antigene.
3. I linfociti attuano la fagocitosi.

- A Solo 1 e 3 C Solo 1 E Solo 3
 B Solo 1 e 2 D Solo 2

(Veterinaria, aa 2015-2016)

16 Le cellule della memoria del sistema immunitario sono:

- A linfociti particolari D cellule nervose
 B anticorpi totipotenti E immunoglobuline
 C antigeni dello stesso tipo di difesa

(Odontoiatria e protesi dentaria, aa 2007-2008)

17 Quale dei seguenti NON è un componente del sistema linfatico?

- A Timo D Placca di Peyer
 B Milza Glomerulo
 C Tonsilla

(Medicina e chirurgia, odontoiatria e protesi dentaria, aa 2012-2013)

18 Quale dei seguenti abbinamenti NON è corretto?

- A Lisozima – azione battericida
 B Fibrina – coagulazione del sangue
 C Lisina – digestione lisosomiale
 D Istamina – vasodilatazione
 E Tripsina – digestione delle proteine

(Medicina e chirurgia, odontoiatria e protesi dentaria, aa 2011-2012)

19 Quando sentiamo dire che un individuo ha l'influenza significa che:

- A l'individuo ha sviluppato una reazione allergica
 B l'individuo non è stato vaccinato
 C nel suo sangue si sta moltiplicando il virus dell'influenza
 D all'interno del suo organismo è avvenuta un'infezione virale
 E il suo sistema immunitario non ha prodotto sufficienti antigeni

(Odontoiatria e protesi dentaria, aa 2006-2007)

20 La febbre, cioè l'aumento della temperatura corporea di base, è una modalità con cui il nostro organismo risponde ad una infezione batterica o virale. Essa è conseguenza del fatto che:

- A il microrganismo aggressore stimola direttamente il nostro ipotalamo ad aumentare la temperatura interna per facilitare la sua attività riproduttiva
 B alcuni globuli bianchi del nostro organismo producono sostanze che stimolano l'ipotalamo ad aumentare la temperatura di base
 C gli anticorpi che le plasmacellule producono in risposta all'infezione fanno aumentare la temperatura di base
 D c'è una risposta automatica e inconscia del nostro organismo all'aumento della temperatura esterna
 E i farmaci assunti per combattere l'aggressore fanno aumentare la temperatura interna

(Medicina e chirurgia, aa 2007-2008)

21 L'immunità attiva artificiale si ottiene:

- A sottoponendo l'individuo a vaccinazione
 B isolando l'individuo dal contatto con i portatori della malattia
 C sottoponendo l'individuo a sieroprofilassi
 D esponendo l'individuo all'infezione
 E somministrando antibiotici all'individuo

(Medicina e chirurgia, aa 2006-2007)

22 Secondo alcuni recenti studi, sembra che l'America precolombiana avesse una popolazione assai più numerosa di quella europea del tempo, che alcune città – come la capitale azteca Tenochtitlan – fossero metropoli moderne con sistemi di acqua potabile e ampie vie di comunicazione, e che l'agricoltura si avvallesse di tecnologie d'avanguardia con forme di gestione dei suoli sconosciute in Europa. Nel 1520 tuttavia, Cortés, dopo iniziali e ripetute sconfitte, riuscì a distruggere l'impero di Montezuma. La conquista fu in definitiva relativamente facile, grazie all'inconsapevole aiuto del virus *Variola maior* portato dai soldati spagnoli, che debellò la popolazione indigena. Si può dedurre che:

- A la popolazione delle città viveva in condizioni di scarsa igiene
 B i soldati spagnoli erano stati vaccinati contro il virus del vaiolo
 C i soldati spagnoli erano parzialmente immunizzati contro la diffusione del virus
 D i soldati spagnoli erano numericamente superiori alla popolazione indigena
 E il virus del vaiolo europeo era resistente alle vaccinazioni usate dagli indigeni precolombiani

(Medicina e chirurgia, aa 2006-2007)

Lessico scientifico

- 23** Spiega il funzionamento dei vasi linfatici e dei linfonodi.
- 24** Descrivi la differenza tra immunità innata ed immunità acquisita e da che cosa sono mediate.
- 25** Descrivi a grandi linee il processo d'infiammazione.
- 26** Immagina una plasmacellula e una cellula della memoria che derivano dallo stesso linfocita B: che cosa hanno in comune? In che cosa sono diverse?
- 27** Spiega le differenze tra: la delezione clonale e la selezione clonale; una cellula *natural killer* e una cellula T_C ; anticorpi e antigeni; l'immunità cellulare e umorale; un disturbo autoimmune e un'immunodeficienza.
- 28** Completa il seguente brano.

Le glicoproteine MHC di **classe I** hanno la funzione di contrassegnare tutte le cellule **nucleate** del nostro corpo e di **esporre** frammenti di virus e batteri invasori; grazie ad esse i **linfociti T** riconoscono le cellule dell'organismo infette. Le proteine MHC sono le impronte molecolari del nostro organismo e sono diverse da qualsiasi altro organismo, compresi i **gemelli** identici. Le proteine MHC di **classe II** si trovano invece solo sulle cellule del sistema **immunitario** I linfociti **T** si dividono in due classi distinte: i **citotossici** che attaccano le cellule colpite dai patogeni e gli **helper** che svolgono molteplici funzioni nella risposta immunitaria.

- 29** **Parole in contesto** I seguenti termini possono avere due significati diversi a seconda che li si usi in un contesto scientifico oppure no. Per ogni termine elabora una frase nel linguaggio scientifico e una nel linguaggio comune.
- Timo
 - Febbre
 - Vaccino

Interpreta i brani

- 30** Nel testo che segue trova e correggi l'errore, motivando la tua scelta.
- Il nostro sistema immunitario è attivato dal contatto con sostanze estranee definite peptidi. La risposta specifica può essere di tipo umorale e cellulare. I linfociti T secernono delle proteine, gli anticorpi, che attaccano le proteine estranee dell'organismo penetrato nell'ospite. Vi sono poi i linfociti B (responsabili dell'immunità cellulare) che attaccano le cellule infettate da patogeni. I linfociti espongono sulla membrana cellulare dei recettori, ciascuno dei quali è in grado di legarsi con un tipo di molecola estranea. Un anticorpo è formato da due catene peptidiche; la sua funzione è legarsi a un certo antigene e successivamente provocare l'eliminazione dell'organismo estraneo riconosciuto.
- 31** Leggi il testo e rispondi alle domande.
- Le immunoterapie, cioè le cure basate sugli anticorpi, sono già abbastanza diffuse: tuttavia, la modificazione genetica delle cellule immunitarie del paziente in laboratorio ha costi alti, le procedure sono lente e gli effetti collaterali difficili da prevedere. Ronald Levy, a capo di un nuovo studio, ha sperimentato numerose molecole da sole o in combinazione, inclusi alcuni anticorpi capaci di potenziare il sistema immunitario del paziente. I biofarmaci sono stati somministrati a roditori con tumori sparsi in vari punti dell'addome. Una piccola sequenza di DNA chia-

mata CpGe e un anticorpo che si lega al recettore OX40 dei linfociti T è la combinazione che ha dato i risultati migliori. I linfociti T attivati sono migrati in modo specifico verso le sedi dei tumori. In meno di dieci giorni le cellule malate nel punto di iniezione erano scomparse e, in generale, al termine della sperimentazione erano guariti 87 topi su 90: il 97%.

(Adattato da Focus, febbraio 2018)

a. Determina se le seguenti affermazioni sono vere o false.

- Usare anticorpi per la cura dei tumori è un nuovo approccio sperimentale. V F
- Il mix di farmaci e anticorpi cura bene il tumore primario e le metastasi. V F
- Nei topi la cura ha presentato effetti benefici in meno del 9,6% dei casi. V F
- Il mix perfetto si è ottenuto legando un anticorpo e un frammento di DNA. V F

b. Dai un titolo al testo.

Riassumi e riformula

- 32** Leggi il testo e riassumilo prima in cinque righe, poi in tre e infine in una sola riga.

Il riscaldamento globale sta causando anche un incremento di pollini e allergeni. Spesso, siamo noi stessi gli agenti della diffusione di allergeni. Dopo una giornata di lavoro, portiamo a casa un numero elevato di pollini che si posano nei capelli: il consiglio è di lavarsi ogni sera almeno faccia e capelli. Inoltre, sarebbe consigliabile cambiarsi i vestiti, per non continuare a diffondere gli allergeni. Chi già soffre di allergia non dovrebbe lasciare troppo aperte finestre e porte per evitare un accumulo di pollini in casa e aggravare la propria condizione, soprattutto nelle giornate calde e umide; e dovrebbe sostituire spesso i filtri antipolline delle auto e dei condizionatori di casa, per mantenerli efficienti. Durante la stagione allergica, conviene lavare i pavimenti almeno una volta alla settimana, i tappeti una volta al mese al fine di evitare di trattenere gli allergeni che entrano ogni giorno in casa con le scarpe.

(Adattato da Corriere della Sera, aprile 2018)

- 33** Leggi il brano, poi riassumilo in tre brevi testi. Ogni testo sarà indirizzato a un destinatario differente: a) uno dei tuoi genitori; b) il tuo professore durante la verifica; c) il tuo compagno di banco.

Oggi numerosi studi stanno dimostrando che allenamenti anche sostenuti migliorano la salute dell'atleta. Negli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso era credenza diffusa che gli allenamenti intensivi fossero causa di patologie virali, dato che anche molti atleti sostenevano questa teoria. Non furono mai fatti studi di caso e quella teoria fu data per buona per anni. Studi più recenti hanno dimostrato che molto probabilmente molte delle patologie sviluppate erano allergie; inoltre, lo sforzo fisico si è dimostrato essere correlato con un aumento delle cellule *natural killer* (linfociti NK) nel sangue che scende in modo repentino al termine dell'allenamento. La diminuzione dei linfociti ha generato l'errore di interpretazione, che considerava solo la diminuzione delle cellule difensive, senza accorgersi che si trattava di un ritorno ai valori normali dopo un eccessivo aumento, e che le cellule erano dirottate verso sedi del corpo che avrebbero potuto essere infettate.

Anche i livelli delle immunoglobuline di tipo A (IgA) non diminuiscono a seguito di grandi sforzi.

La maggior parte degli studi conferma piuttosto che vi è una correlazione tra l'esercizio fisico e il potenziamento del sistema immunitario.

(Adattato da Focus, aprile 2018)

34 What is lymph?

- A Blood that contains abundant pathogens
- B Fluid similar to plasma
- C Any part of the body that contains immune cells
- D Pathogen-catching fluid produced at the spleen

35 Read the following text and answer the questions.

According to various researchers, the immune system could be classified as a sense organ that interacts with the brain to control the state of health of our organs. Until today we have considered sight, hearing, touch, taste and smell as the real senses present in our body. Yet we also have other senses. And now we meet our amazing last detector: the immune system. A new link between the brain's immune system and the desire to drink alcohol has been discovered.

The research was conducted by some researchers at the University of Adelaide, who tested a drug which blocked both immune responses in the brain and that also blocked the urge to drink alcohol in laboratory mice. The rationale behind this study is that our body, especially during the evening, craves for substances which have a 'reward' effect similar to that given by drugs, and alcohol is one of these substances. The researchers wanted to understand the biological mechanisms related to the craving for alcohol as a reward, the role of the brain's

immune system on that reward, and whether or not it could be switched off.

The researchers found out that mice which had given the drug Naltrexone showed a significant reduction in alcohol drinking behavior, especially at night. They concluded that blocking a specific part of the brain's immune system strongly decreased the motivation of mice to drink alcohol in the evening.

Although further studies are needed to fully understand the implications for drinking behavior in humans, these results suggest a strong correlation between the brain's immune system and the desire to drink alcohol. It would be interesting to better understand such a correlation, especially considering the widely diffused phenomenon of alcoholic dependence.

(Adapted from Research and Development, September 2017)

a. Why does the brain crave for alcohol?

- A To reduce the effects of dehydration
- B To reduce the effects of fatigue
- C Because it acts like a drug that induces relaxation and is addictive
- D Because it lowers inhibitions
- E To stimulate the brain's immune system

b. When does the brain require more drinking?

c. In your opinion, how does the immune system communicate with the brain?

Competenze: il metodo della biologia



36 Formulare ipotesi Come puoi spiegare l'osservazione che i tessuti linfoidi sono distribuiti nella pelle, nei polmoni, nello stomaco e nell'intestino?

37 Formulare ipotesi Se un'infezione da vermi sopprime il sistema immunitario, pensi che i vaccini dovrebbero essere più o meno efficaci nei bambini infettati da vermi? Motiva la tua risposta.

38 Fare connessioni logiche Che cosa sarebbe più pericoloso: una carenza di cellule T o una carenza di cellule B? Argomenta la tua risposta.

39 Comunicare Spiega brevemente la funzione di ogni difesa innata e adattativa che è elencata nella figura del riassunto visuale.

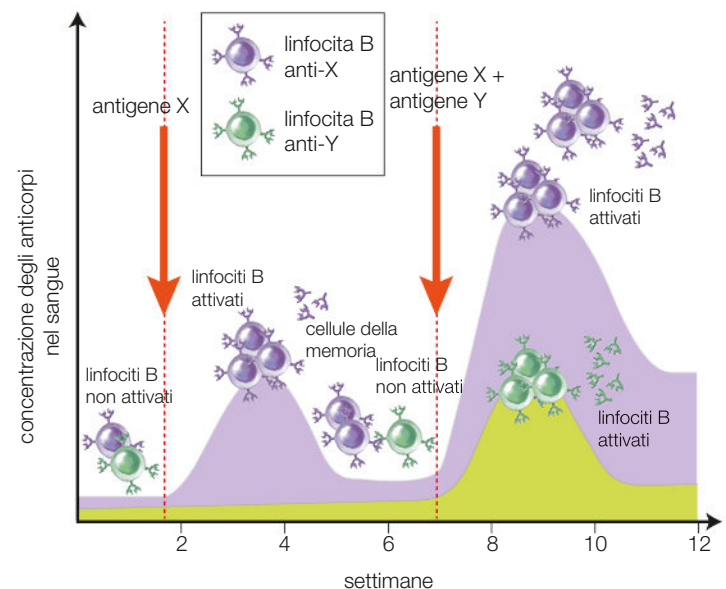
40 Digitale Poiché la febbre ha effetti protettivi, dovremmo evitare di assumere farmaci che riducono la febbre quando siamo malati? Fai una ricerca in Internet per verificare le conseguenze dell'ipermedicalizzazione della febbre e i rischi di un eccessivo aumento della temperatura corporea.

41 Metodo scientifico Nella speranza di ridurre le reazioni allergiche, un'azienda farmaceutica vorrebbe sviluppare un farmaco che si leghi ai mastociti e li uccida. Quale sarebbe l'effetto collaterale di questo farmaco?

42 Metodo scientifico Il virus dell'influenza muta rapidamente, a differenza del virus del vaiolo. Perché le persone sono incoraggiate a vaccinarsi contro l'influenza ogni anno, mentre l'immunità contro il vaiolo dura decenni?

43 Fare connessioni logiche Le cellule fagocitarie morte sono uno dei componenti del pus. Perché il pus è un segno certo d'infezione?

44 Interpretare immagini Il nostro sistema immunitario è in grado di distinguere una cellula sana da una modificata e di riconoscere cellule e sostanze estranee. La risposta immunitaria può essere altamente specifica contro un singolo antigene; inoltre, le risposte a esposizioni successive, dette risposte secondarie, sono più rapide, più intense, e anche qualitativamente diverse dalla risposta originale.



a. Che cosa rappresenta l'immagine?

b. Che differenze ci sono tra i picchi viola e quelli verdi?

c. Descrivi il ruolo delle varie classi di linfociti B.

45 Interpretare informazioni Si dice che siano le infezioni opportunistiche, e non soltanto l'HIV, a causare la morte nelle fasi finali dei pazienti affetti da AIDS. Che cosa significa questa affermazione?

46 Problem solving Una paziente si presenta dal medico facendo vedere che ha i linfonodi dell'ascella destra ingrossati. Il medico procede all'analisi dei linfonodi e diagnostica un tumore al seno in fase iniziale alla paziente.

- Come agiscono i linfonodi in sede ascellare in questo caso?
- Come mai il sistema immunitario riconosce le cellule tumorali come non-self?
- Esistono delle cure definite "vaccini" per i tumori; conosci un esempio di queste terapie?

47 Cittadinanza Nei primi sei mesi del 2018 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha registrato in Europa un forte incremento delle infezioni da morbillo, circa 41 000 casi tra bambini e adulti, quasi il doppio dell'intero 2017 e addirittura otto volte i casi del 2016. Sette Paesi della regione Ue, fra cui l'Italia, hanno registrato oltre 1000 infezioni nel 2018. Le principali ragioni di questo sensibile aumento delle infezioni sono probabilmente la diffidenza nei confronti delle pratiche vaccinali e i ritardi nelle procedure di immunizzazione.

Il morbillo è una malattia altamente contagiosa causata dal virus *Paramyxovirus* che si diffonde per via aerea tramite tosse e starnuti. In genere, la malattia si risolve in una decina di giorni, ma può rendere vulnerabile il sistema immunitario generando complicanze gravi come meningiti, encefaliti, epatiti e polmoniti. Per questo motivo il vaccino è utile per evitare il contagio e la diffusione della malattia che compromette gravemente la salute dei più deboli (per esempio le persone immunodepresse come i pazienti in chemioterapia).

- Che cosa prevede la legge italiana? Fai una ricerca su come, negli ultimi cinque anni, si sono evoluti gli obblighi e le raccomandazioni vaccinali per i bambini fino ai 6 anni di età.
- Quali sono i livelli di copertura vaccinale ottimali per essere protetti da una patologia virale? Cerca la definizione di immunità di gregge e i suoi effetti sulla diffusione di malattie come la poliomielite e il vaiolo.

48 Cittadinanza Le allergie sono un fenomeno in costante aumento, soprattutto tra i bambini: in Italia, tra il 10 e il 20% delle persone soffre di questo disturbo, almeno in un periodo nel corso dell'anno. Alcuni medici e ricercatori indicano i nostri stili di vita come concausa di questa diffusione: inquinamento, fumo, cattiva alimentazione, stress, eccesso di igiene sono fattori che potrebbero favorire lo sviluppo di un'allergia. D'altra parte, è noto anche il ruolo svolto dalla genetica per la predisposizione alle allergie.

- In che modo l'inquinamento e il fumo potrebbero rendere le persone più suscettibili a sviluppare un'allergia?
- Progetta un esperimento per valutare in che modo la genetica e gli stili di vita contribuiscono all'insorgenza di un'allergia.
- Fai una ricerca in Internet per identificare qual è il tipo di allergia più diffusa in Italia, e quali sono i possibili trattamenti.

49 Metodo scientifico Leggi il testo e rispondi alle domande.

Sclerosi multipla e lupus eritematoso sistemico sono due malattie autoimmuni, provocate cioè da un'alterazione del sistema immunitario. Ora gli scienziati hanno trovato l'interruttore moleco-

lare per spegnere questo tipo di malattie e trasformare le cellule "anarchiche" in angeli custodi. Ispirandosi ai successi ottenuti nella lotta contro alcune forme di allergie, una tecnica nota come desensibilizzazione allergica, i ricercatori hanno scoperto un metodo per educare le cellule anarchiche del sistema immunitario utilizzando frammenti di proteine.

Piuttosto che tentare di sopprimere le cellule immunitarie aggressive, questa tecnica ha permesso di ripristinare il loro funzionamento corretto.

(Adattato da la Repubblica, settembre 2014)

a. Determina se le seguenti affermazioni sono vere o false.

I ricercatori hanno scoperto una molecola che causa la sclerosi multipla e il lupus. V F

Il nuovo approccio si ispira alla tecnica chiamata desensibilizzazione allergica. V F

La scoperta suggerisce che le malattie autoimmuni sono in realtà allergie. V F

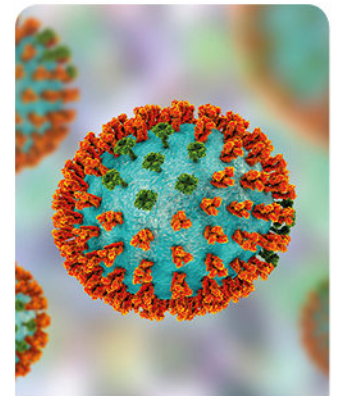
La ricerca permette di non sopprimere le cellule immunitarie, ma di rieducarle. V F

b. L'articolo indica che i ricercatori hanno utilizzato frammenti di proteine per educare le cellule del sistema immunitario: secondo te di che cosa si tratta?

c. In che senso devono essere rieducate le cellule immunitarie coinvolte nelle malattie autoimmuni?

Compito di realtà

50 Problem solving L'influenza è una malattia causata da un virus che colpisce le vie respiratorie, cioè il naso, la gola e i polmoni. Le persone che a causa dell'età o di particolari patologie rischiano di sviluppare complicazioni gravi a seguito dell'infezione possono vaccinarsi contro il virus dell'influenza.




Sono stati identificati tre tipi di virus che causano influenza: A, B e C. Questi virus sono soggetti a una continua evoluzione: mutazioni nei geni che codificano per le proteine di superficie aumentano la capacità dei virus di diffondersi, perché i sistemi immunitari dei loro ospiti non sono più in grado di riconoscerli e combatterli. A causa di queste continue mutazioni, la composizione del vaccino deve essere aggiornata ogni anno, ed è importante analizzare quali ceppi di virus sono più diffusi in una stagione.

Il motore di ricerca BLAST permette di confrontare sequenze di nucleotidi o amminoacidi noti. In questa attività dovrai usare BLAST per confrontare la sequenza di una proteina di un ceppo di virus diffuso durante una stagione influenzale con quella presente in un vaccino.

Autovalutazione

- Qual è stata la maggiore difficoltà che hai incontrato durante l'attività? Come l'hai risolta?
- Per quali tipi di ricerca potrebbe essere utile il metodo che hai sperimentato nel corso dell'attività?

 Per rispondere alle domande clicca sull'icona e segui le istruzioni