

*Alberto Porro*

*INTEGRAZIONE  
BIOENERGETICA*

*il livello integrato  
pancreas, milza  
sistema immunitario  
vol. III*



# PANCREAS E MILZA

---

## PANCREAS

Il **pancreas** è una voluminosa ghiandola costituita da una parte a secrezione esterna (o esocrina) e una parte a secrezione interna (o endocrina); quest'ultima è rappresentata dalle *isole pancreatiche* (o *di Langerhans*). È annesso al duodeno nel quale versa il prodotto della sua secrezione esterna per mezzo di due condotti escretori, il *condotto pancreatico principale* (o *maggiore, di Wirsung*) e il *condotto pancreatico accessorio* (di Santorini).

Il succo pancreatico si versa nella seconda porzione del duodeno attraverso due **condotti escretori** che si aprono rispettivamente a livello della papilla duodenale maggiore e di quella minore. Essi sono il dotto pancreatico principale (di Wirsung) e il dotto pancreatico accessorio (di Santorini).

Le funzioni esocrine del pancreas risultano essenziali nel completamento dei processi digestivi intestinali. Il suo secreto (*succo pancreatico*) è infatti ricco di enzimi proteolitici, glicolitici e lipolitici e presenta inoltre un grado elevato di alcalinità che contribuisce a neutralizzare il pH del chimo gastrico allorché questo giunge nel duodeno.

Il pancreas è situato nello spazio retroperitoneale. Può raggiungere, in posizione alta, il corpo della 12<sup>a</sup> vertebra toracica o, in posizione bassa, quello della 3<sup>a</sup> vertebra lombare. Il suo asse maggiore non è perfettamente trasversale, ma risulta diretto verso sinistra e verso l'alto. Nel pancreas si distinguono una testa, un corpo e una coda.

La *testa* del pancreas è accolta nella concavità dell'ansa duodenale. Fra la testa e il corpo del pancreas esiste una porzione ristretta che viene chiamata *istmo*, ed è delimitata da due incisure, una superiore e una inferiore. L'incisura superiore è data dalla prima porzione del duodeno ed è delimitata da due rilievi della superficie di cui uno è anteriore e destro, l'altro posteriore e sinistro. Il rilievo anteriore è detto *tubercolo pancreatico anteriore*, quello posteriore è il *tubercolo pancreatico posteriore* (od *omentale*). L'incisura inferiore è formata dall'arteria e dalla vena mesenterica superiore. La faccia anteriore dell'istmo è in rapporto con la radice del mesocolon trasverso; la faccia posteriore con l'origine della vena porta.

Il *corpo* del pancreas, compreso tra l'istmo e la coda, incrocia da destra a sinistra e dal basso verso l'alto i corpi della 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> vertebra lombare. Si mette in rapporto con l'aorta, l'arteria mesenterica superiore, la vena mesenterica superiore, la parte terminale della vena mesenterica inferiore che confluisce nella vena lienale; quindi, verso sinistra, contrae rapporti con la vena renale sinistra, con la faccia anteriore della ghiandola surrenale sinistra e con il polo superiore del rene sinistro. Posteriormente al corpo del pancreas si trova una serie di linfonodi retropancreatici.

La *coda* del pancreas è l'estremità sinistra della ghiandola. Si mette in rapporto al suo apice con l'ilo della milza, al di dietro del tratto terminale dell'arteria lienale. Posteriormente la coda è in rapporto con il rene sinistro.

I mezzi di fissità del pancreas sono rappresentati dal duodeno che ne accoglie la testa cui aderisce, dal peritoneo parietale posteriore che ricopre anteriormente il pancreas e lo mantiene aderente alla parete posteriore dell'addome e agli organi retrostanti, e infine dal legamento pancreaticolienale che ne fissa la coda all'ilo della milza.

## **SIGNIFICATO SIMBOLICO**

**Significato simbolico** = rappresenta l'aspetto materiale dell'esistenza ed esprime l'energia per vivere. Questo sistema dipende da:

- meccanismi nervosi
- ormoni

Chi ha problemi al pancreas si sente solo e ha fundamentalmente bisogno degli altri.

**Pancreas endocrino** gestisce la quantità di energia con desiderio o meno di vivere. Rappresenta dunque il bisogno di sicurezza (il diabetico ha come primi sintomi tanta sete e tanta fame) e di bisogni affettivi non colmati (chi cerca il dolce è centrato sui legami affettivi).

**Pancreas esocrino**: la parte esocrina dirige l'aspetto materiale dell'esistenza. Per Hamer rappresenta il sogno biologico (e non mentale), cioè il compito della specie. Se realizzo il mio sogno biologico sono un essere umano al 100%. Nel tumore al pancreas " manca il senso della vita"; è un tumore dolorosissimo perché esprime la paura / rabbia di chi ha fallito.

## **ENZIMI ED ORMONI**

Alloggiata nella cavità addominale tra la II e II vertebra lombare si estende dal duodeno alla milza.

Composta da un parte esocrina (95%) ed endocrina.

Quella esocrina produce enzimi digestivi.

Quella endocrina è costituita dalle cellule di langerhans di tipo alfa , che producono glucagone, e di tipo beta, più numerose, che producono insulina.

L'abbassamento di glicemia stimola la produzione di glicogeno nel sangue che alza la glicemia, prelevando le riserve di zucchero dal fegato.

L'innalzamento di glicemia induce la produzione di insulina che riduce la concentrazione di glucosio nel sangue e ne induce l'assorbimento da parte delle cellule.

A loro volta questi due ormoni sono governati da un terzo, sempre prodotto dal pancreas, la somatostatina,

Inoltre il pancreas produce il polipeptide pancreatico che inibisce la produzione di glucagone.

La **SOMATOSTATINA** è un ormone **POLYPEPTIDICO** prodotto

- ✓ dall'asse ipotalamo-ipofisario dove ha una potente azione inibitrice della secrezione di GH (ormone della crescita), TSH (ormoni tiroidei), ACTH (ormoni surrenalici, particolarmente il cortisolo) e Prolattina
- ✓ dal delta del pancreas dove inibisce il rilascio di insulina e **GLUCAGONE** e di acido cloridrico nello stomaco, inibisce inoltre la produzione esocrina del pancreas
- ✓ dal tratto gastro-intestinale, in particolare dalle cellule D antrali dello stomaco (inibisce cellule G produttrici di gastrina, regolandone la funzione - vedi patogenesi dell'ulcera duodenale). Esercita un effetto inibente anche sulla secrezione gastrica di **COLECISTOCHININA (CCK)**, secretina, acido cloridrico e gastrina.
- ✓ da cellule del sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), le cui cellule si trovano a diversi livelli dell'apparato digerente.
- ✓ del rene inibendo l'azione della renina che regola, con l'angiotensina, la pressione arteriosa
- ✓ agisce anche da neurotrasmettitore ed ha un'azione stimolante su recettori colinergici (vago) e **B-ADRENERGICI** (simpatico)
- ✓ squilibri glicemici possono agire sulla somatostatina con conseguenti problematiche a livello ormonale ma soprattutto nella patogenesi di malattie degenerative e tumorali.

Il **POLYPEPTIDE PANCREATICO (PP)** è un ormone prodotto principalmente dalle cellule endocrine del pancreas disposte alla periferia delle isole, localizzate in prevalenza a livello della coda del pancreas. Il PP è formato da 36 amminoacidi e contiene molti residui di tirosina.

- ✓ Aumentano la secrezione di PP:
- ✓ l'ipoglicemia indotta da insulina,
- ✓ la distensione gastrica,
- ✓ la stimolazione del nervo vago
- ✓ mentre l'iperglicemia e la somatostatina la inibiscono.

L'ormone PP

- riduce la motilità intestinale nonché lo svuotamento gastrico. Aumenta, in questo modo, la durata del transito intestinale.
- Inibisce la secrezione acida gastrica indotta dalla gastrina
- e tramite una via mediata dal nervo vago inibisce la secrezione esocrina del pancreas.

## **SUCCO PANCREATICO**

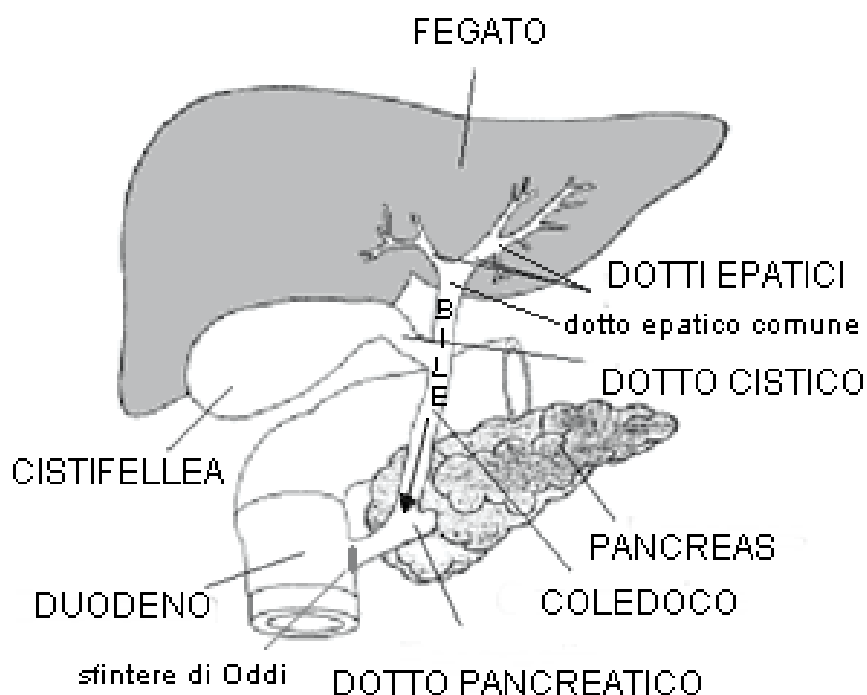
Il succo pancreatico è un liquido secreto dal pancreas, una ghiandola importantissima per gli equilibri digestivi ed endocrini del nostro organismo. All'interno di questo succo troviamo infatti enzimi digerenti importantissimi, come tripsinogeno, chimotripsinogeno, pro-elastasi, pro-carbossipeptidasi, lipasi pancreatiche, nucleasi ed amilasi. Il succo pancreatico è inoltre ricco di bicarbonati, fondamentali per tamponare l'acidità del materiale parzialmente digerito proveniente dallo stomaco.

Gli enzimi proteolitici presenti nel succo pancreatico (**tripsinogeno, chimotripsinogeno, pro-elastasi, pro-carbossipeptidasi**) sono secreti come zimogeni, quindi in forma inattiva, per evitare

che digeriscano, danneggiando, le stesse cellule che li hanno prodotti (come avviene nelle pancreatiti). Una volta secreti nel lume intestinale tali enzimi vengono attivati e partecipano alla digestione delle proteine; in particolare, il **tripsinogeno** viene attivato a tripsina da uno specifico enzima duodenale chiamato enteropeptidasi. La tripsina così ottenuta, a sua volta, attiva tutte le altre **proteasi**, incluso lo stesso tripsinogeno, e la procolipasi (coadiuvante nella digestione dei grassi).

Il succo pancreatico si riversa nel duodeno, insieme alla bile secreta dal fegato (vedi figura). Il duodeno rappresenta infatti il tratto prossimale dell'intestino tenue, che segue per continuità il piloro gastrico; in questa sede si completano i fenomeni digestivi ed iniziano quelli di assorbimento.

A differenza di quelli gastrici - che dipendono strettamente dall'acidità del chimo - gli enzimi pancreatici hanno bisogno di un ambiente leggermente basico (c.a. 8) per lavorare al meglio. Ciò sottolinea ancor di più l'importanza dell'effetto tampone esercitato dal succo pancreatico e dalla bile.



La secrezione pancreatica è stimolata dalla secretina - che favorisce soprattutto il rilascio di un liquido diluito e ricco di bicarbonati - e dalla colecistochinina, più attiva sul rilascio di enzimi digestivi. Entrambi questi ormoni sono secreti dal duodeno: il principale stimolo alla secrezione di colecistochinina è dato dalla presenza di grassi ed aminoacidi nel chimo, mentre la secretina viene rilasciata in maniera proporzionale all'acidità del materiale semidigerito proveniente dallo stomaco.

Se il succo gastrico è troppo povero di bicarbonati vi è il rischio che l'acidità del chimo produca lesioni più o meno importanti alla mucosa duodenale; quando invece il patrimonio enzimatico è troppo scarso insorgono problemi digestivi come flatulenze e steatorrea (eccessiva presenza di grassi indigeriti nelle feci, che le rendono lucide ed untuose).

## **ENZIMI DIGESTIVI PRESENTI NEL SUCCO PANCREATICO E RELATIVA FUNZIONE**

Tripsina	prodotta come zimogeno ( <u>tripsinogeno</u> ). Attivata dall'enteropeptidasi duodenale. Interviene soprattutto sui legami peptidici che impegnano aminoacidi basici (come <u>arginina</u> e <u>lisina</u> ).
<u>Chimotripsina</u>	prodotta come zimogeno ( <u>chimotripsinogeno</u> ). Attivata dalla tripsina. Interviene soprattutto sui legami peptidici che impegnano aminoacidi aromatici (come <u>tirosina</u> , <u>triptofano</u> e <u>fenilalanina</u> ).
<u>Elastasi</u>	prodotta come zimogeno (pre-pro-elastasi). Attivata dalla tripsina. Unico enzima capace di attaccare l'elastina e come tale importantissimo per la digestione degli alimenti carnei.
Carbossipeptidasi	secrete in parte in forma attiva ed in parte in forma inattiva. Intervengono sui legami peptidici posti all'estremità carbossilica della catena amminoacidica.
Amilasi	interviene nella <u>digestione degli amidi</u> , iniziata nella cavità orale ad opera della <u>ptialina</u> .
Lipasi e colipasi	interviene nella digestione dei grassi, coadiuvata dalla bile e dal potere emulsionante dei suoi sali biliari.

## **BICARBONATI E MICELLE**

Le cellule duttali (o epiteliali) del pancreas producono un fluido molto ricco di potassio, calcio, magnesio e ioni bicarbonato, solfato e monoidrogenofosfato ( $HPO_4^{2-}$ )

Le cellule acinose producono enzimi pancreatici

La colecistochinina (CCK) promuove la secrezione di tutti gli enzimi da parte delle cellule acinose pancreatiche. Essa viene secreta dal tenue quando aumentano i livelli di aminoacidi, acidi grassi ed idrogenioni (le proteine complete non stimolano la secrezione di questo entero-ormone).

La secretina, un altro entero-ormone, regola l'azione delle cellule duttali e viene rilasciata quando il pH è almeno 4,5 o meno e le proteine idrolizzate.

La secrezione di CCK e secretina sono sotto controllo del nervo vago.

La lipolisi comporta una grande quantità di sostanze per bilanciare gli idrogenioni prodotti. Se non succede la parte dell'intestino diventerà acida e la formazione delle micelle sarà bloccata con disfunzione del metabolismo dei grassi.

L'assenza di calcio impedisce la lipolisi e la formazione di micelle.

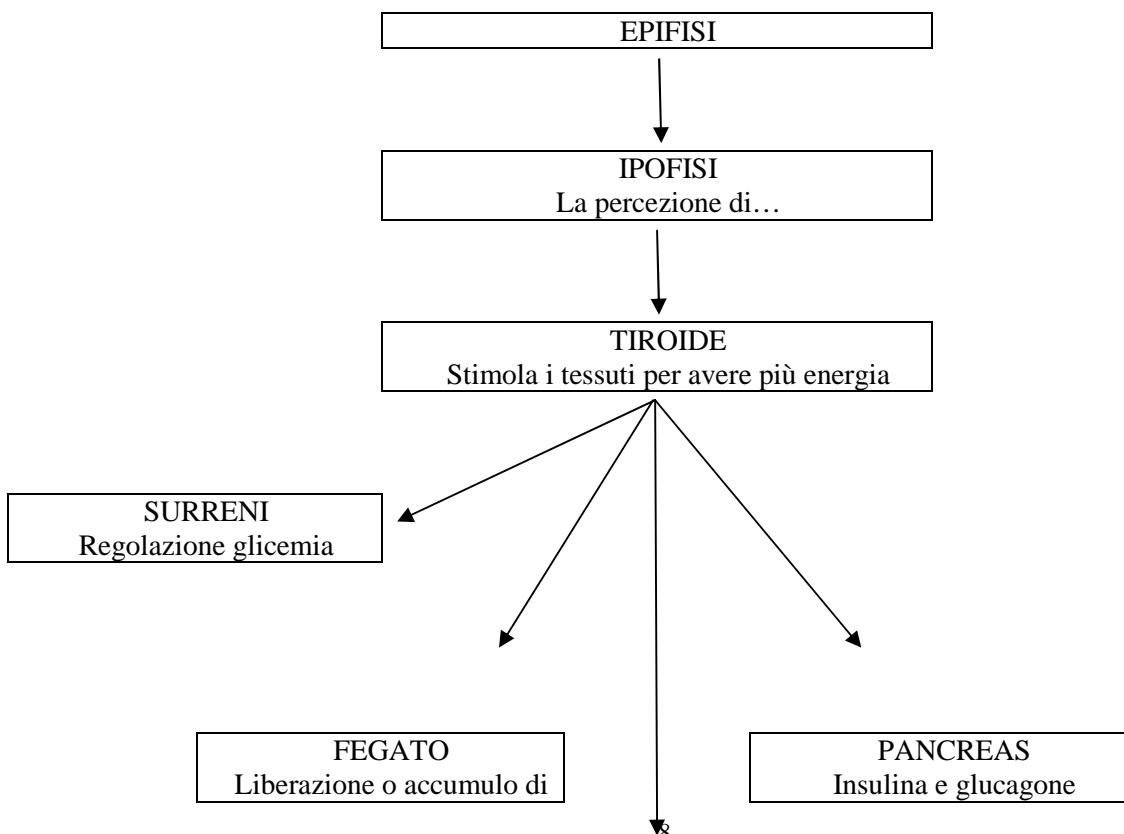
## **GLICEMIA**

Il pancreas ha anche una funzione endocrina, con la produzione di insulina e glucagone, che aiutano al regolazione del metabolismo degli zuccheri. Ne parleremo più in dettaglio in un capitolo a parte. Al momento è importante sapere che il pancreas è coinvolto quando ci sono problemi al metabolismo degli zuccheri, assieme ad altri organi indicati nella tabella sottostante.

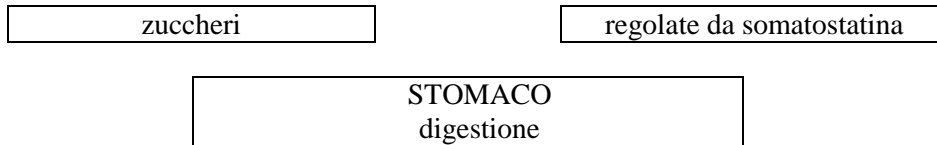
Quando posso avere problemi nella gestione degli zuccheri?

- 1) Se sono triste, se mi sento inferiore, se vedo ingiustizie... posso avere ipoglicemia. La mancanza di zucchero fa girare la testa, crea confusione e lipotimia, e questo farà isolare ed evitare di relazionarsi con gli altri. Ci si isola perchè si teme di provare dolore, di provocare dolore, di perdere nuovamente la gioia. Se questo sentire diventa cronicità, allora potrà svilupparsi diabete.
- 2) se prevedo che un periodo di stress durerà molto a lungo = iperglicemia
- 3) se improvvisamente perdo qualcosa o qualcuno = pancreatite

Schema del meccanismo della glicemia (serve per affrontare la vita ed è equilibrata dal pancreas):







## PANCREAS: SINTESI

### PANCREAS ESOCRINO

Riguarda la funzione prettamente digestiva del boccone

Svolge la funzione digestiva. È la parte acinosa (parenchima) – endoderma - tronco cerebrale.

Gli enzimi che produce servono per digerire e concludere la digestione e sono:

- 1) tripsina per la digestione delle proteine
- 2) amilasi per la digestione degli zuccheri
- 3) lipasi per la digestione dei grassi
- 4) nucleasi o acidi nucleici utili per il lavoro del pancreas
- 5) bicarbonati per creare un ambiente basico

il pancreas si occupa di cambiare il pH come anche la bile (basica).

NB: il pancreas produce i suoi enzimi sotto impulso della **colecistochinina** un ormone secreto dal duodeno.

### PANCREAS ENDOCRINO

RIGUARDA L'ASPETTO DEL SANGUE (FAMIGLIARE)

Sono le cellule di Langerhans che secernono gli ormoni – ectoderma – corteccia.

Le Isole di Langerhans sono costituite da tre tipi di cellule:

- cellule alfa = secernono glucagone che aumentano la glicemia perchè stimola il sistema enzimatico del fegato che trasforma il glicogeno in glucosio e la cellula non lo usa.
- cellula beta = secerne insulina che abbassa il glucosio perchè entra nella cellula e nel fegato si trasforma in glicogeno per ossidazione. Riserve di glicogeno sono nei muscoli, cellule adipose e cellule scheletriche
- cellule delta = secernono somatostatina che regola l'equilibrio tra insulina e glucagone.

–

Gli ormoni sono :

**INSULINA** che abbassa la glicemia che a sua volta per funzionare bene necessita di cromo (il cromo si può dare a un insulino-dipendente per aver meno bisogno di insulina). L'insulina abbassa la glicemia nel sangue perchè la trasporta nelle cellule.

Fiale test

INSULINA D30 – pancreas con problemi a secernere insulina

AMILASI D30 – pancreas con difficoltà a digerire i carboidrati

PROTEASI D30 – intossicazione da proteine

**GLUCAGONE** che alza la glicemia perchè stimola il fegato a produrre zuccheri e nel contempo fa chiudere le "porte" delle cellule in modo che esse non assorbano gli zuccheri e che quindi resteranno nel sangue. Il glucagone è iperglicemizzante.

Per la medicina cinese il fegato è l'organo del coraggio, ma chi dà il coraggio al fegato e lo modula? Il pancreas. Ecco che simbolicamente abbiamo :

fegato = padre, principio maschile. Biologicamente il maschio usa il suo coraggio cercare un territorio per mettere la sua femmina. Se non ha la femmina, non ha bisogno di avere coraggio.

Pancreas = madre, principio femminile. Il pancreas induce produzione di zuccheri (in sostanza da coraggio al fegato). Se non ho zuccheri, non vado da nessuna parte.

Il controllo della glicemia è regolato principalmente dal fegato e dal pancreas.

Insulina e glucagone sono governati dalla **SOMATOSTATINA** e polipeptide pancreatico.

L'ormone somatostatina è:

- prodotto dal pancreas
- regola l'equilibrio glucagone-insulina. Se si abbassa la glicemia perchè insulina lavora troppo il processo deve essere equilibrato dalla somatostatina
- ha azione su ipofisi (inibisce la secrezione dell'ormone della crescita, dell'ormone tiroideo, surrenalico e prolattina
- quando si somministra la somatostatina si da per flebo perchè dura solo 4 minuti
- inibisce la produzione di acido cloridrico
- inibisce l'attività tiroidea , quindi ti porta in ipotiroidismo quindi se la donna è incinta rischia di perdere il bambino perchè non ha abbastanza energia per pompare nutrimento al feto.
- agisce su tutti gli ormoni digerenti (gastrina, colecistochinina....)
- agisce sul rene inibendo la rennina la quale insieme all'angiotensina regola la pressione del sangue
- inibisce la crescita cellulare e quindi utile per i tumori. Quando c'è un tumore biosogna lavorare sull'equilibrio degli zuccheri (dieta ricca di verdure e povera di sostanza che fanno alzare e abbassare la glicemina e quindi dieta ricca di verdura e legumi escludendo proteine

carne e derivati latte).

- funziona come neurotrasmettitore sia sui recettori del sistema vago che sul sistema nervoso simpatico. La distonia neurovegetativa squilibra l'organismo, ecco dunque l'importanza della somatostatina come riequilibrante.

## **TEST KINESIOLOGICO**

### **\* PUNTO GLICEMIA**

**\* PUNTO POTASSIO SE IPO SIGNIFICA CHE C'È ECCESSO DI ZUCCHERO NEL SANGUE E QUINDI C'È RICHIESTA DI INSULINA.**

**\* RENI LA GLICEMIA ALLA LUNGA DANNEGGIA I RENI. COME MAI? LA GLICEMIA AUMENTA IL FLUSSO SANGUIGNO, E QUINDI:**

- I RENI SI INGROSSANO PER FILTRARE PIÙ SANGUE,
- LA PRESSIONE AUMENTERÀ E IL RENE DIMINUISCE LA SUA FUNZIONALITÀ , COSÌ LE PROTEINE SI DISPERDONO NELLE URINE PORTANDO ANCORA UN ULTERIORE AUMENTO DELLA PRESSIONE CHE PORTERÀ A LUNGO ANDARE UN' INSUFFICIENZA RENALE.
- PROBLEMI AL CUORE E ARTERIE DIMINUENDO IL FLUSSO SANGUIGNO AGLI ARTI INFERIORI.

## **TEST KINESIOLOGICO PER LA SOMATOSTATINA**

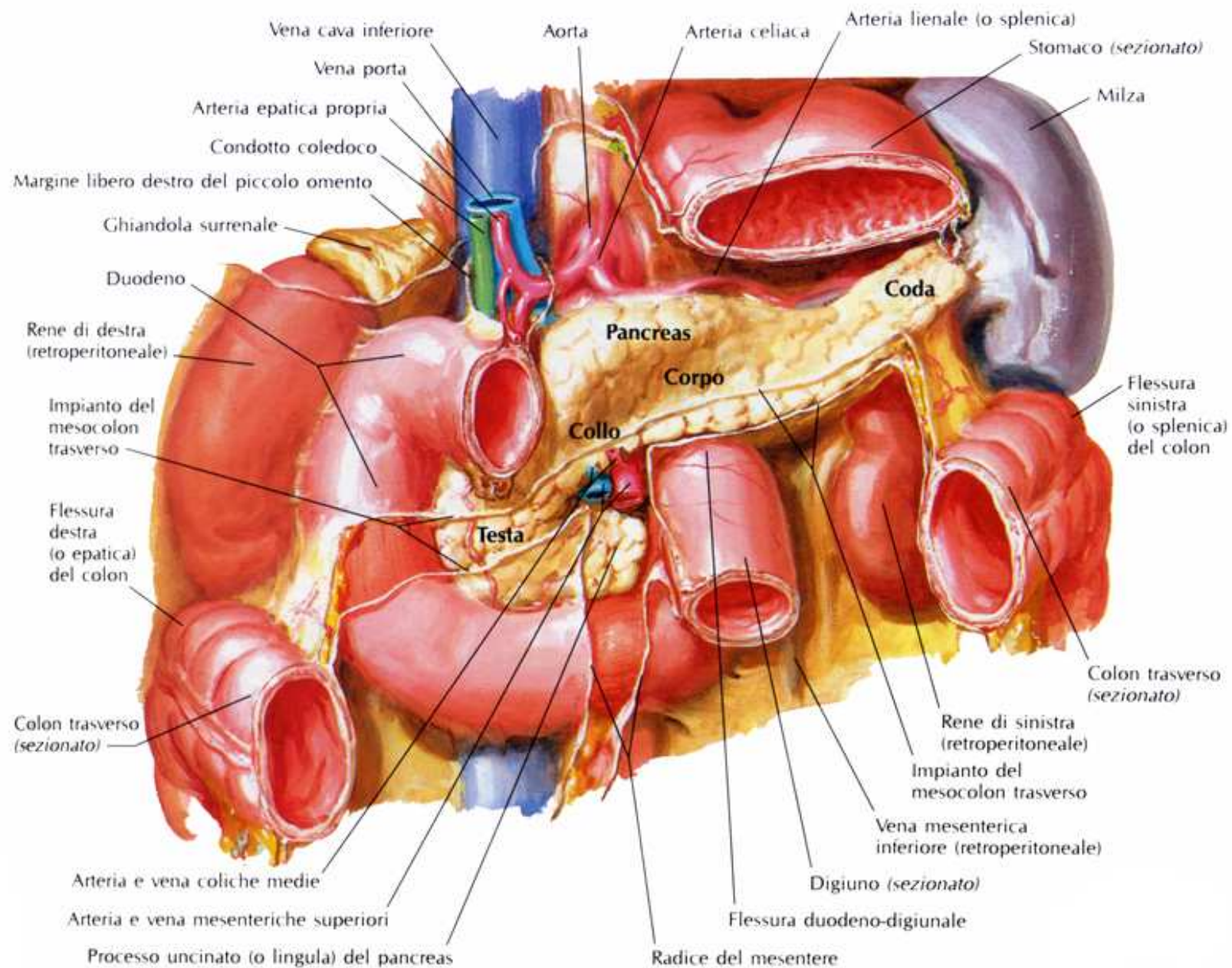
**\* TIROIDE**

**\* ZUCCHERI**

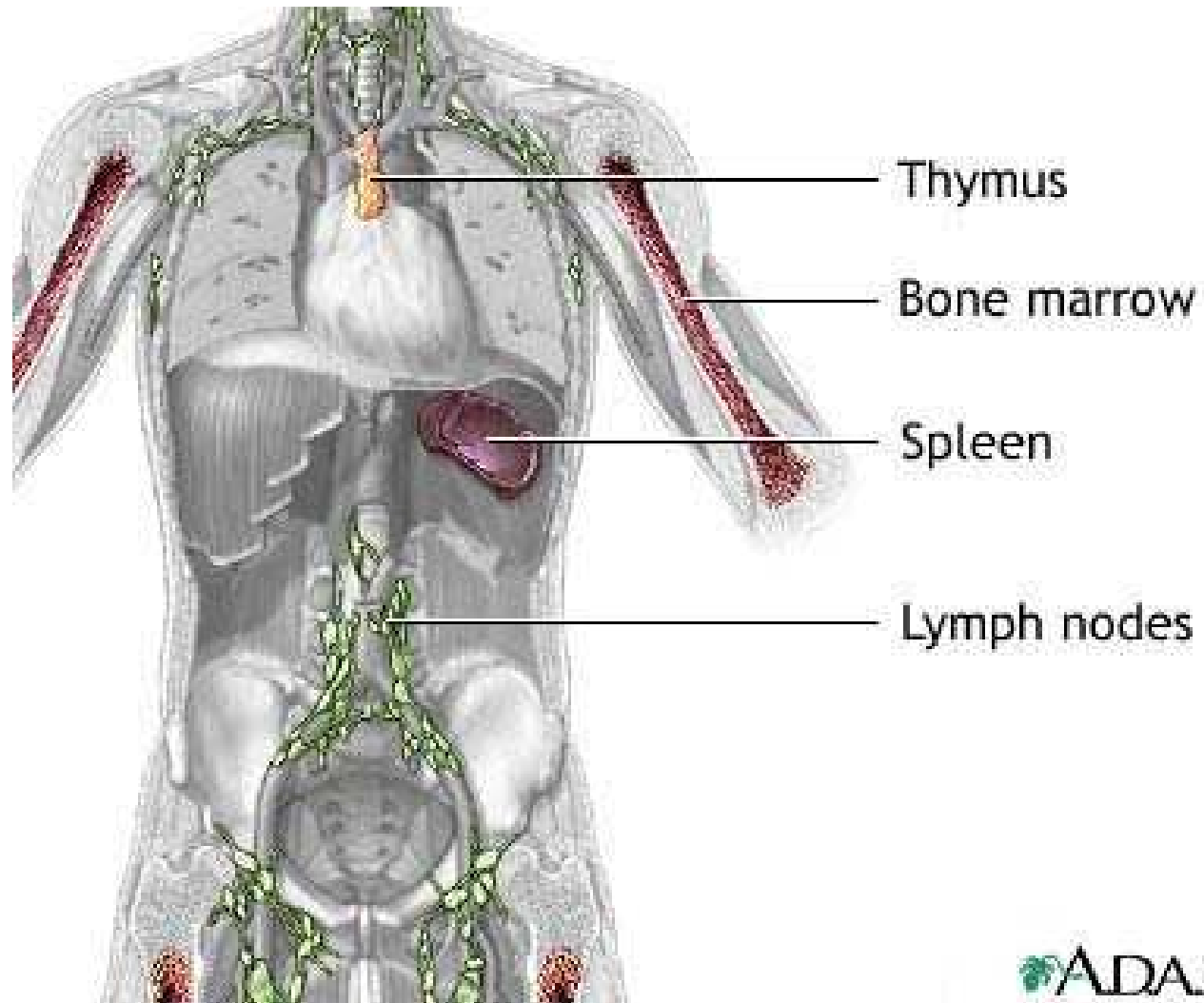
**\* IPOFISI**

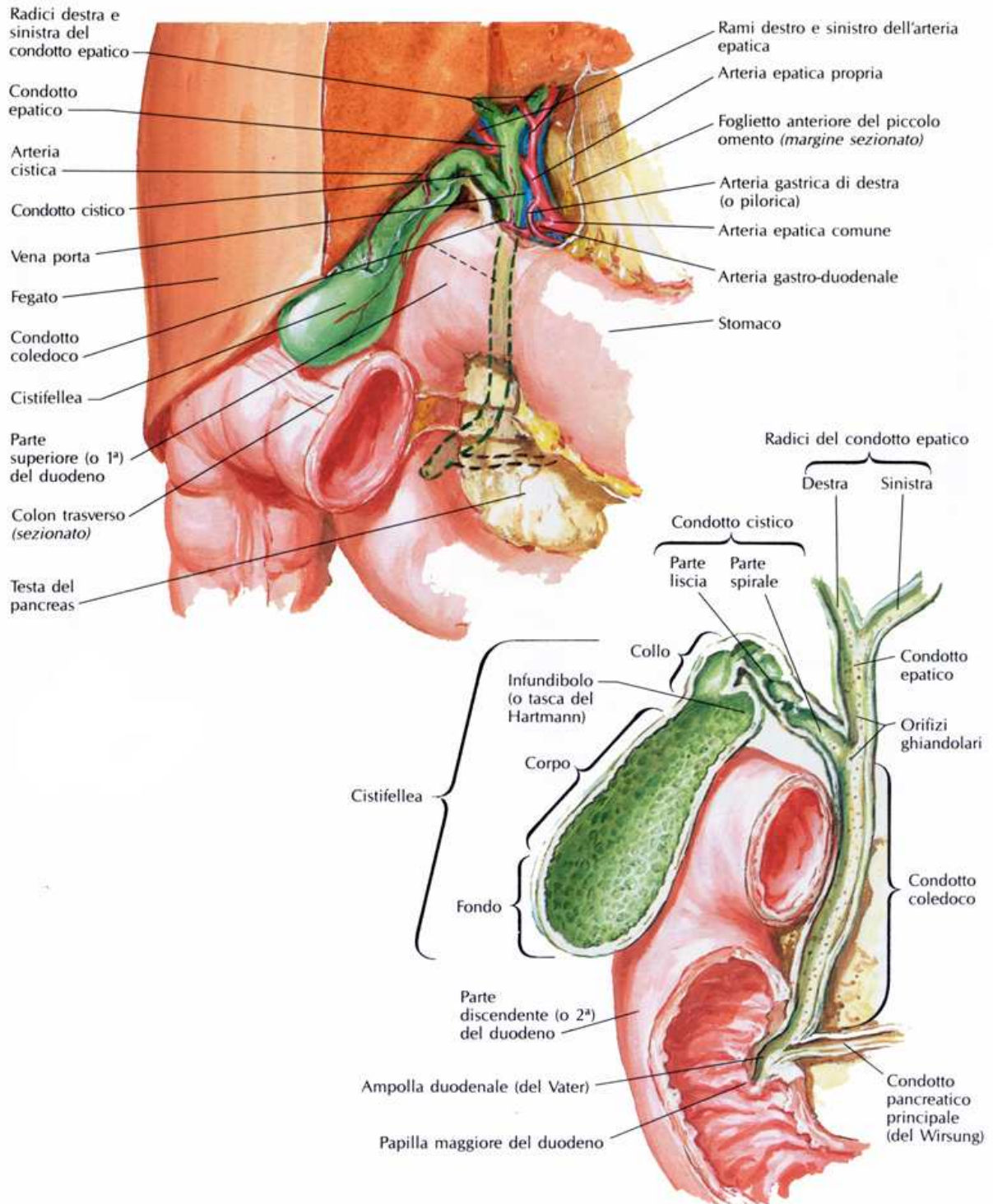
**\* SURENI**

**\* PANCREAS**













# SISTEMI DI DIFESA DELL'ORGANISMO

---

## SISTEMA IMMUNITARIO

Un individuo si mantiene tale quando distingue se stesso dall'ambiente (in gravidanza distingue self da not-self, mediante un confronto incessante).

E' come la somma delle esperienze che un individuo accumula nella vita.

Attraverso le aggressioni biologiche (infezioni) e psichiche (interazioni affettive) il bambino sviluppa la sua individualità, che lo rende sempre più autonomo nel determinare le sue forme di risposta all'ambiente.

Il sistema immunitario nella MTC appartiene alla loggia Terra.

- 1) È una parte di noi che reagisce di fronte all'ambiente
- 2) Matura durante la gravidanza (e quindi legata alle esperienze vissute dalla madre in questo periodo), quando le cellule imparano a distinguere ciò che appartiene a se stesso da ciò che non appartiene. È proprio durante la gestazione che il futuro bimbo pone le basi per lo sviluppo della propria identità biologica e psicologica (il progetto-senso). Ecco perchè a volte durante il trattamento emozionale spesso escono problematiche cominciate durante la gravidanza

Durante la gravidanza è l'unico momento in cui il bimbo non ha contatti diretti con l'esterno, poiché sono filtrati dalla madre. Se la madre non vuole il bambino, egli porrà le basi per una non tolleranza immunologica (se mamma mi rifiuta, io non mi posso accettare, e se voglio sopravvivere mi devo difendere anche dalla madre).

Il neonato non ha un suo sistema immunitario proprio fino almeno ad un anno di età, e comunque inizia a funzionare correttamente con lo svezzamento. Il funzionamento si basa su due principi:

1. il bambino accetta gli organi del proprio corpo e pone le basi della tolleranza immunologica, cioè il riconoscimento ed il confronto con il mondo esterno.
2. Il funzionamento delle cellule immunitarie è fortemente legato al funzionamento cerebrale. La percezione della realtà a livello biologico e molecolare avviene proprio attraverso le cellule del sistema immunitario guidate dalla percezione della realtà a livello cerebrale.

L'acquisizione dell'individualità biologica è una forma di apprendimento che si compie nel periodo prenatale: il neonato distingue ed ACCETTA i costituenti propri del suo organismo e pone le basi per la TOLLERANZA IMMUNOLOGICA, cioè il confronto con l'ambiente esterno.

Per conoscere gli altri devo innanzitutto sapere chi e cosa sono.

I **sintomi** sono dati dalla secrezione di sostanze particolari dette citochine da parte delle cellule del sistema immunitario. Se il sistema immunitario non reagisce, non avrò sintomi.

Tutti i sintomi sono immunitari. Tutte le patologie sono auto-immuni anche se la medicina può non classificarle come tali.

Le cellule coinvolte nella risposta agli stimoli esterni sono diffuse nell'organismo e si organizzano in tessuti ed organi che formano nell'insieme il SISTEMA LINFATICO.

I linfociti (1% del peso corporeo)

Altre cellule (granulociti, macrofagi, monociti, ed alcune cellule epiteliali)

Lo schema è :

- le cellule del sistema immunitario (io) percepiscono il mondo esterno e creano un messaggio in base al quale io reagirò. Sono quindi i primi messaggeri che vanno a vedere l'ambiente e poi tornano con un messaggio al castello (il mio ambiente) e sarà qui che si deciderà una strategia difensiva più o meno imponente a seconda dell'allarme percepito
- la strategia difensiva avviene a livello cellulare ma soprattutto a livello cerebrale

Il sistema è complesso perché:

- 3) molti linfociti sono in grado di produrre ormoni
  - 4) le cellule coinvolte nella risposta immunitaria si organizzano in tessuti e organi che assieme formano il sistema linfatico
  - 5) ci sono tessuti linfoidi primari e secondari
- ✓ **Tessuti linfoidi primari.** rappresentato dal Timo e dal midollo osseo dove maturano i linfociti vergini.
    - Nel midollo osseo avviene la maturazione dei linfociti B (recettore BCR)
    - Nel Timo si sviluppano i linfociti T (recettore TCR)
    - entrambe provengono da un progenitore comune, la cellula staminale
    - La clonazione dei due tipi di linfociti avviene nei linfonodi.
  - ✓ **I tessuti linfoidi secondari.** Sono la milza, i linfonodi e le mucose. Qui avviene il riconoscimento e il legame tra l'agente estraneo e l'unico recettore specifico che viene selezionato. Il legame recettore-agente provoca la clonazione delle cellule che possiedono quello specifico recettore.
    - I linfonodi sono i punti di raccolta degli agenti estranei che penetrano nei tessuti.
    - La milza è il filtro circolatorio che drena il materiale estraneo presente nel sangue.
    - Il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) è presente in tutte le superfici a contatto con l'ambiente esterno (mucose digerente, respiratoria, urogenitale). Organizzata dalla forma più semplice con aggregati linfocitari, fino a strutture complesse come adenoidi, tonsille, placche intestinali, appendice.
    - La lamina propria della mucosa è un tessuto analogo ai linfonodi ed è in grado di produrre un repertorio di recettori linfocitari come nei linfonodi (soprattutto linfociti T (TCR))

Il Sistema immunitario riconosce ciò che appartiene al corpo e quello che non gli appartiene e valuta ciò che è pericoloso da ciò che non lo è. Queste caratteristiche definiscono la modalità di risposta di fronte ad un antigene.

# COME AVVIENE LA RISPOSTA IMMUNITARIA?

I globuli bianchi sono di differente tipo e con differenti funzioni:

1. I linfociti B e T circolano nei tessuti linfatici attraverso il torrente linfatico. Sono presenti anche nel sangue, ma qui agiscono in modo meno importante rispetto a quelli della linfa. Il torrente circolatorio linfatico si butta nel sangue nell'arco aortico. Il punto di contatto tra il sangue e la linfa è la milza.
2. I monociti e macrofagi sono presenti nei tessuti e nel connettivo.

Il Sistema immunitario prevede due tipi di difesa:

- difesa specifica – linfociti B e T – che è **volta verso un preciso agente esterno** ed è chiamata anche immunità adattiva o acquisita
- difesa aspecifica – granulociti, monociti, macrofagi – è la **prima linea di difesa**.

## SISTEMA IMMUNITARIO INNATO E SISTEMA IMMUNITARIO ADATTATIVO: L'AUMENTO DELLA SPECIFICITA' DELLA RISPOSTA E DELLA COMPLESSITA'

Negli esseri umani esistono due sistemi che contribuiscono all'immunità:

1. il sistema **immunitario innato** o aspecifico e
2. il **sistema adattativo** o specifico suddiviso in **umorale** e in **cellulo-mediato**.

Entrambi questi sistemi sono essenziali per la sopravvivenza della specie.

### L'IMMUNITÀ INNATA

**L'IMMUNITÀ INNATA** è la prima risposta immunitaria che il corpo umano attua in caso di infezione da parte di microbi ed è più rapida dell'immunità adattativa, dal momento che si scatena nel giro di poche ore dall'infezione (a differenza dei giorni della seconda). Possiede una specificità limitata alla possibilità di riconoscere molecole o parti di molecole espresse da una classe di agenti infettivi (batteri ed elminti), ma spesso non riesce a discriminare un singolo agente patogeno (a differenza della grande specificità dell'immunità adattativa).

L'immunità innata non riconosce esclusivamente agenti infettivi, ma agisce anche su cellule *self* che, a causa di un'infezione o per stress, esprimono molecole che normalmente non sono espresse dalle cellule sane (come proteine della famiglia **HSP, heat shock proteins**) e che per questo vengono riconosciute come *not-self*.

Non possiede nessun meccanismo di memoria cellulare atto a fornire una risposta più efficace e rapida in seguito all'infezione da parte di uno stesso agente infettivo, ma possiede metodi di

discriminazione del *self* dal *not-self* che per molti versi la rendono una risposta immunitaria meno dannosa rispetto all'immunità adattativa, poiché si ha un rischio praticamente nullo di errori che portino allo sviluppo di patologie autoimmuni.

L'immunità innata non è un meccanismo dissociato dall'immunità adattativa, ma contribuisce a stimolarla e ad influenzarla tramite alcuni mediatori e segnali molecolari.

Strutturalmente l'immunità innata è costituita da diversi componenti in cui non ci sono solo esclusivamente cellule, ma interi tessuti che fungono da barriera alla penetrazione di microbi, sia per la loro conformazione che per alcune sostanze battericide che secernono.

Oltre alle barriere anatomiche dell'organismo, all'immunità innata partecipano anche

- le proteine del sistema del complemento e della flogosi,
- il sistema delle cellule fagocitiche (Granulociti neutrofili, Macrofagi, Cellule dendritiche (DC), Cellule di Langerhans) e le cellule NK (natural killer) . Queste svolgono il compito elementare di monitorare la presenza di invasori attraverso un **sistema di riconoscimento (PRR)** di strutture essenziali dei microorganismi estranei, come i componenti delle pareti batteriche (**PAMP**), ma assenti nell'ospite.
- e le citochine.

Seguono alcuni esempi di barriere anatomiche che partecipano nei meccanismi dell'immunità innata.

- La cute, l'organo più esteso del corpo umano, fornisce una valida barriera al passaggio di microbi dal momento che gli strati più superficiali dell'epidermide sono costituiti da cheratinociti morti, che hanno perso il nucleo e sono a tutti gli effetti dei depositi di cheratina e altre proteine filamentose, inoltre è impermeabile. La desquamazione di questo strato contribuisce alla rimozione di eventuali microbi depositatisi sulla sua superficie. Nell'epidermide tuttavia sboccano anche i dotti delle ghiandole sudoripare il cui secreto, il sudore, contiene immunoglobuline IgA, urea ed alcune tipologie di acidi grassi che lubrificano la pelle ed inibiscono la crescita batterica.
- Il sangue contiene numerose proteine antimicrobiche come transferrina, lattoferrina, lisozima, interferone, fibronectina, TNF- $\alpha$ , immunoglobuline (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM).
- Le lacrime, secrete dalle ghiandole lacrimali, sono un liquido contenente numerose proteine antimicrobiche, tra cui il lisozima, la lattoferrina, lipocaina ed IgA.
- Il naso, oltre ad intrappolare tramite le vibrisse le particelle più grossolane produce un muco contenente, oltre ad acqua, ioni e mucine, anche lo 0,1-0,5% di proteine antimicrobiche come lisozima, lattoferrina,  $\beta$ -difensina, IgA, IgG.
- L'apparato gastrointestinale è per molti microbi un ambiente sfavorevole dato il basso pH (stomaco), la presenza di bile e succo pancreatico, ricchi di enzimi idrolitici.
- Le vie respiratorie contengono surfattante e muco a livello dell'albero bronchiale, capace di intrappolare i patogeni provenienti dall'aria inspirata. Le pareti di buona parte delle vie respiratorie è tappezzata di ciglia che muovono il muco in direzione craniale e ne filtrano il contenuto. Secernono inoltre le defensine.

L'immunità innata riconosce i patogeni perché i recettori delle sue cellule si legano a delle molecole o porzioni di molecole caratteristiche che non sono espresse dalle cellule dell'organismo in cui viene attuata, sono perciò identificate come *not-self*.

La gamma di molecole riconosciuta dall'immunità innata, nota come *profili molecolari associati ai patogeni (PAMP, Pathogen Associated Molecular Patterns)* è tuttavia limitata, ridotta a circa un

migliaio di strutture differenti, dal momento che i recettori per il riconoscimento dei profili (***Pattern Recognition Receptors, PRR***) hanno una variabilità molto inferiore rispetto a quelli dell'immunità adattativa, che può riconoscere diversi milioni di molecole differenti.

I recettori dell'immunità innata sono proteine che possono trovarsi:

- sia sulla membrana plasmatica di alcune cellule immunitarie
- sia all'interno del loro citoplasma o sulla membrana degli endosomi del reticolo endoplasmatico,
- ma possono anche essere proteine disciolte nel sangue oppure in liquidi extracellulari.

Sono espressi da linfociti, macrofagi, granulociti neutrofilo, cellule dendritiche, cellule epiteliali e cellule endoteliali.

Le principali **CLASSI DI PRR ASSOCIATI ALLA CELLULA** identificate sono i recettori Toll-like (***TLR, Toll-like receptors***), le lectine di tipo C, i recettori del peptide Met-Leu-Phe formilato, i recettori scavenger, gli NLR e le proteine della famiglia CARD.

- I ***recettori Toll-like*** (TLR) sono una famiglia di PRR. Nell'uomo esistono undici recettori Toll-like, numerati da TLR1 a TLR11. Alcuni TLR (TLR 1, 2, 4, 5, 6) sono recettori transmembrana collocati nella membrana plasmatica, altri (TLR 3, 7, 8, 9, 10, 11) si trovano nella membrana degli endosomi del reticolo endoplasmatico rugoso o comunque sulla membrana di organelli intracellulari. I TLR riconoscono molecole espresse comunemente dai batteri o dai virus come lipopolisaccaride, acido teicoico, lipoarabinomannano, flagellina, CpG non metilate, RNA a singola e doppia elica (questi ultimi sono riconosciuti in particolare dai TLR intracellulari). Dopo il legame con la rispettiva molecola del microbo scatenano la trasduzione del segnale che mediante una cascata di proteine attiva infine dei fattori trascrizionali come NF- $\kappa$ B o IRF, i quali trascrivono geni coinvolti nell'immunità innata, come quelli che codificano per citochine infiammatorie, alcune chemochine, molecole di adesione all'endotelio.
- Le ***lectine di tipo C*** sono proteine transmembrana calcio-dipendenti che legano alcuni polisaccaridi batterici come i glucani legati in posizioni insolite per i mammiferi ma molto comuni nei patogeni (come  $\beta$ -1,3 o  $\beta$ -1,6) espresse principalmente da macrofagi e cellule dendritiche.
- I ***recettori del peptide Met-Leu-Phe formilato*** riconoscono peptidi batterici contenenti N-formilmetionina, un amminoacido non utilizzato dalle cellule dei mammiferi se non in ambito mitocondriale ma presente come amminoacido iniziale in tutte le proteine batteriche. La trasduzione del segnale di questa tipologia di recettori tende a determinare come risposta un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  nel citoplasma, con conseguente aumento della motilità del citoscheletro (fondamentale per le cellule fagocitarie) e l'attivazione della proteina chinasi C (PKC). Due dei recettori più noti di questa categoria sono FPR, espresso nei granulociti neutrofilo e FPRL1, espresso nei macrofagi.
- I ***recettori scavenger*** sono una classe di PRR espressi dai fagociti. Sono strutturalmente eterogenei ma tutti permettono l'ingresso di lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate o acetilate nelle cellule immunitarie. Alcuni dei più noti recettori di questa famiglia sono CD36 (SCARB3), CD68, SRB1, LOX1, i recettori scavenger di classe A (SCARA1, 2, 3, 4, 5) o quelli di classe B (SCARB1, 2).
- Gli ***NLR*** sono proteine citoplasmatiche che riescono a riconoscere specifiche molecole batteriche qualora queste si trovassero all'interno di una cellula. In risposta al riconoscimento di una molecola batterica come il peptidoglicano, scatenano la trasduzione del segnale che attiva NF- $\kappa$ B il quale trascrive geni coinvolti nelle risposte infiammatorie. I membri più noti di questa categoria sono i recettori Nod (Nucleotide binding Oligomerization Domain) come Nod1, Nod2, Nod3, e i recettori NALP (***NACHT-LRR and pyrin domain containing Proteins***) come NALP1, NALP2, NALP3.

- Le **proteine CARD** (*Caspase Activation and Recruitment Domain-containing proteins*) sono recettori citoplasmatici contenenti il dominio CARD che riconoscono l'RNA virale. Attivano vie di segnalazione che portano all'attivazione di IRF o NF- $\kappa$ B e dunque alla produzione di interferoni. Le più note sono RIG-I e MDA5.

I **PRR SOLUBILI** si trovano nel plasma e negli alveoli polmonari. Tra i più noti la famiglia delle pentrassine che riconoscono la fosforilcolina e la fosfatidiletanolamina, le collettive, che riconoscono residui di mannosio e fruttosio e le ficoline che riconoscono N-acetilglucosamina e acido lipoteicoico, presenti sulla parete cellulare dei batteri gram-positivi.

Il riconoscimento di patogeni (che non è specifico da parte di queste cellule) attiva dei sistemi di uccisione rapida che sono costituiti da:

- intermedi reattivi dell'ossigeno (meccanismi di uccisione ossigeno-dipendenti come i **radicali idrossilici**, l'**ossigeno singoletto** e il **perossido di idrogeno**)
- reattivi non ossigeno-dipendenti come il **lisozima** ed **enzimi idrolitici** che non coinvolgono l'ossigeno
- composti dell'azoto (**ossido nitrico** o NO)
- **peptidi antimicrobici e citotossici**.

Inoltre tale riconoscimento induce la produzione di **CITOCHINE INFIAMMATORIE** (proteine prodotte dai linfociti T e B e dai macrofagi con funzione immunoregolatrice cioè attraverso il legame a specifici recettori espressi sulla superficie cellulare regolano e coordinano la risposta immunitaria) come IL- 1 e TNF  $\alpha$  e  $\beta$  e di **CHEMOCHINE** (peptidi di 70 – 80 amminoacidi che regolano l'attivazione di molecole di adesione o integrine sulla superficie dei leucociti) che reclutano i leucociti e aumentano la risposta infiammatoria amplificando così i meccanismi di resistenza innata.

Accanto a questi composti chimici, altri componenti umorali dell'immunità innata sono rappresentati da:

- lectina che lega il **mannosio (MBL)**,
- **surfactanti A e D** (SP-A e SP-D),
- **pentrassine** (proteine pentameriche costituite ognuna da 5 subunità monomeriche identiche associate ad ione  $Ca^{++}$ , che si legano tra loro a formare una struttura pentagonale), quali la **Proteina C reattiva** e il **PTX3**
- proteine che accompagnano il **sistema del Complemento**.

Queste molecole precedono nell'evoluzione gli anticorpi dell'immunità adattativa.

I componenti sia cellulari che solubili possono essere attivati entro pochi minuti o alcune ore dall'inizio di una infezione e questa risposta rapida risulta indispensabile per la sopravvivenza in quanto sono necessari molti giorni affinché i componenti del sistema adattativo entrino in funzione.

**L'immunità innata**, insieme con l'immunità adattativa, rappresenta una delle due modalità di difesa immunitaria nell'uomo. Si tratta di un insieme di meccanismi biochimici di difesa cellulare volti a prevenire, a combattere e a distruggere gli agenti infettivi che penetrano a livello tissutale. È presente in tutti gli organismi pluricellulari, per cui è la più antica ed è la prima ad intervenire in caso di infezione da parte di agenti patogeni, mentre ignora altre tipologie di antigeni dal momento che possiede una specificità relativamente bassa.

## **L'IMMUNITÀ ADATTATIVA**

Il processo di reazione immunitaria comincia con l'azione dell'immunità innata che attua le prime linee di difesa abbastanza generiche, quindi, nel giro di qualche giorno viene sostituita dall'immunità adattativa che agisce mettendo a punto una risposta di difesa molto specifica e mirata.

Il **SISTEMA IMMUNITARIO ADATTATIVO** è fondato sulla generazione di **recettori specifici** sulla membrana dei **linfociti B** (BCR) e dei **linfociti T** (TCR) e sulla produzione di **anticorpi** da parte dei linfociti B.

Ogni cellula porta un unico recettore ed è l'incontro con l'antigene (sostanza estranea all'organismo o immunogeno) che seleziona la cellula più adatta in grado di fornire una risposta efficace.

Le cellule rappresentative della difesa innata sono:

- **linfociti T** prodotti dal midollo osseo ma che maturano nel timo. Questi linfociti si dividono in due sottoclassi:
  - TH1 = che producono citochine che inducono risposta infiammatoria aspecifica
  - TH2 = producono citochine che stimolano la produzione di anticorpi
- **linfociti B** che producono immunoglobuline. Quando si attivano si differenziano in due sottoclassi:
  - **plasmacellule**, che sintetizzano e secernono anticorpi solubili (IgM)
  - **cellule della memoria**, che si formano dopo che il linfocita B è stato attivato dall'antigene e ricordano il contatto con l'antigene specifico.

I linfociti sono delle cellule che presentano sulla loro superficie delle molecole particolari, dei recettori, chiamate immunoglobuline che servono per legarsi all'antigene, cioè la sostanza estranea. Quando i linfociti maturano nel timo o nelle ossa, ogni cellula seleziona UNA immunoglobulina differente e quindi potrà riconoscere UN solo antigene.

Una immunoglobulina è anche chiamata **RECETTORE**.

1. Nel linfocita B (LB) il recettore è solubile e si chiama BCR
2. Nel linfocita T (LT) il recettore si chiama TCR

Le immunoglobuline (solubili e di membrana) sono:

1. *IgM* = si formano quando ci sono infezioni recenti o recenti antigeni. Si formano dal V mese di gravidanza e dopo il 3-4 mese dalla nascita. Sono sia libere che legate alla membrana.
2. *IgA* = saliva, muco, sudore, succo gastrico e lacrime, colostro e latte materno. Sono secrete dalle plasmacellule del tessuto connettivo. Impediscono che il virus o battere si attacchino alla mucosa. Sono attive con gli alimenti.
3. *IgG* = si formano dal III-IV mese di gravidanza. Sono nel sangue e linfa, liquido cerebro spinale e peritoneale. Blocca le ciglia del virus e batteri. Sono queste che attivano il complemento e mantengono la memoria e si attivano per vecchie infezioni
4. *IgE* = mediano le risposte allergiche, istamina e mediatori infiammatori. Danno la reazione allergica. Servono per liberare l'istamina. Proteggono dai parassiti
5. *IgD* = sono sulla membrana dei linfociti assieme alle *IgM*

1) **Linfociti B** = riconoscono gli **antigeni solubili**, quelli presenti nel sangue, nella linfa e nei tessuti. Sono antigeni solubili ad esempio pollini, acari..... Una volta venuti a contatto con l'antigene iniziano a duplicarsi in due fasi:

1) prima fase: il linfocita replica replica se stesso

2) seconda fase: le plasmacellule producono recettori solubili (BCR) e li versano nel sangue. Sono chiamati anticorpi o immunoglobuline (IgA, IgE.....).

*La risposta dei linfociti B è più immediata*

*Il legame tra antigene e anticorpo nel linfocita B è perfetto*

2) **Linfociti T** = NON sono in grado di riconoscere gli antigeni solubili, ma riconoscono solo gli antigeni presentati da determinati tipi di cellule dette APC attraverso una proteina MCH. Una volta che la cellula ha fagocitato l'antigene, lo presenta sulla sua membrana.

I linfociti T sono di due classi:

- classe I che riconoscono virus e tumori
- classe II che riconoscono i batteri

sono di diversi tipi:

- natural killer o linfociti C8 citotossici = questi lavorano sulle molecole classe I distruggendo le cellule infettate o tumorali. Sono praticamente dei distruttori.
- suppressor CD8 = lavorano riducendo i citotossici e i linfociti T4 helper. Sono praticamente i controllori della risposta
- helper = danno due risposte possibili:
  - TH1. Stimolano la citotossicità e la fagocitosi. Lavorano bene quando c'è simpaticonia.
  - TH2. Hanno azione sui linfociti B. Danno la risposta anticorpale. Lavorano meglio quando siamo in vagotonia.

Quando si è legato il linfocita T con APC la clonazione può aver luogo.

*La risposta che danno i linfociti T è più lenta e strutturata , è più organizzata.*

*Il legame tra antigene e anticorpo nel linfocita T non è perfetto, necessita quindi di una molecola adesiva chiamata CD.*

## INFIAMMAZIONE

L'infiammazione è l'ANSIA del sistema immunitario. e' una reazione di allarme sempre accesa che mette il sistema in pronta reazione (chemiotassi e richiamo di liquidi e prostaglandine infiammatorie , istamina, ecc. e leucociti APC).

### NOTA SULLA SIEROPOSITIVITÀ.

Sieropositività mi dice che in circolo sanguigno circolano anticorpi che mantengono la memoria dell'antigene con cui sono entrati in contatto. Se ho fatto il morbillo avrò anticorpi che circolano nel sangue. Significa che sono entrato in contatto con quella sostanza alla quale il mio sistema immunitario ha reagito e quindi il corpo ha memoria di ciò che è successo. Sieropositività non significa che ho la malattia. Non è detto che sieropositività implichi una risposta immunitaria,

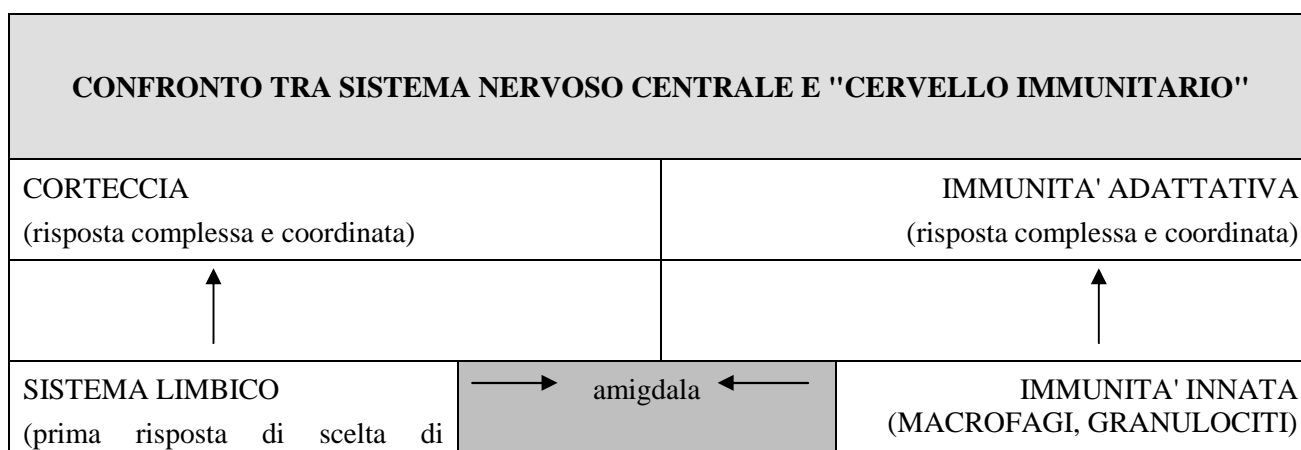


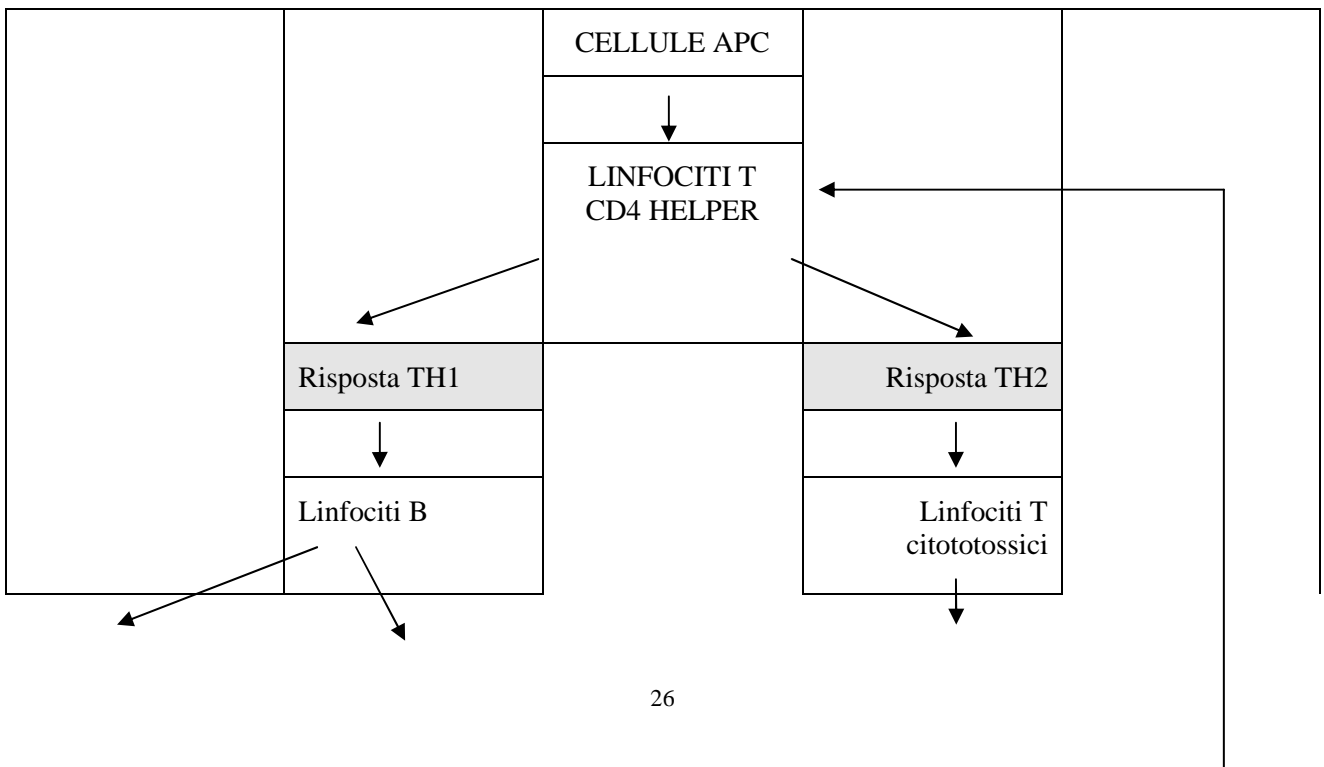
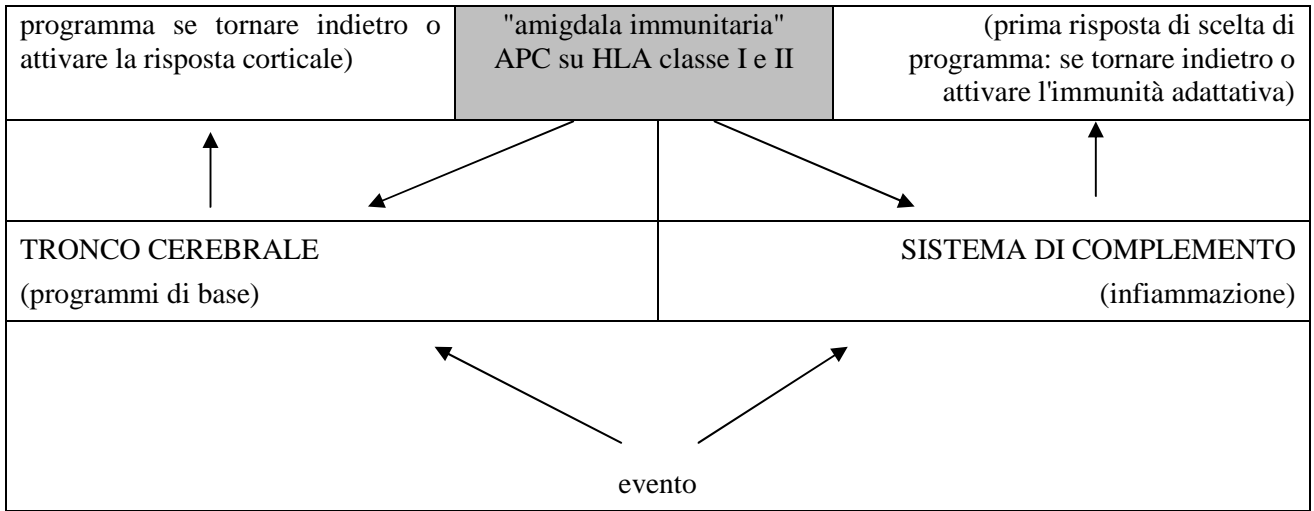
dice solo che c'è stato un contatto e quindi una memoria. Nel tempo si ha una negativizzazione della sieropositività, cioè, non ho più anticorpi circolanti. Da cosa dipende se un anticorpo deve circolare o può starsene in magazzino? Dalla mia percezione di pericolo. Se la mia percezione è tanto violenta, la risposta sarà così intensa che potrà portare alla morte.

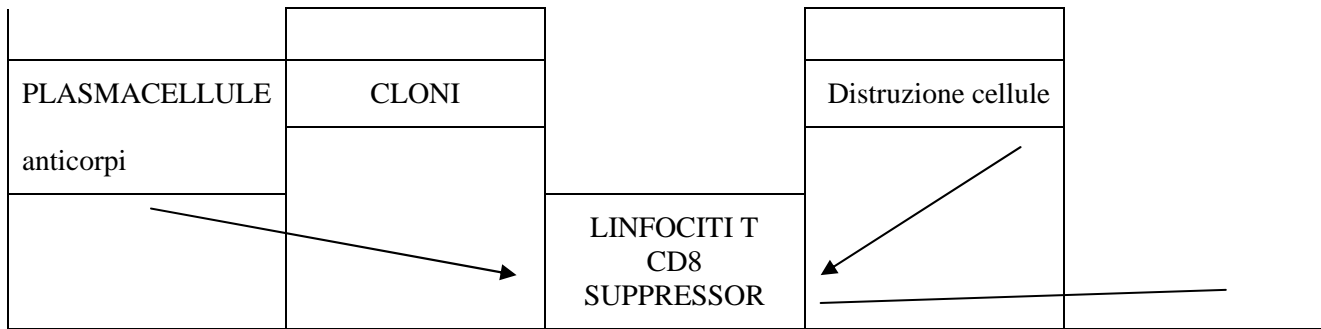
Per mettere in moto il processo del vaccino ci vogliono 3 giorni – 1 settimana.

Come una sieropositività diventa malattia?

Quando il malato sa di essere sieropositivo, cambia la sua relazione con gli altri (cosa penseranno di me, paura....) mette tutto in discussione e poi crolla perchè non riesce a reggere. Come può esserci una sieropositività che dura decenni e poi tutto ad un tratto esplose? Quali sono gli organi che colpisce AIDS? Linfa (svalutazione nelle relazioni) e ossa (il mio valore) che non producono più linfociti B







## GLI ANTIGENI

Qualunque **sostanza in grado di legarsi a un recettore BCR o TCR** è denominata ANTIGENE. Solo quelli più grandi sono in grado di provocare una risposta e sono chiamati IMMUNOGENI (proteine, acidi nucleici, fosfolipidi delle membrane cellulari, carboidrati a catena lunga).

Le molecole più piccole, come zuccheri, lipidi, ormoni, prodotti del metabolismo intermedio, diventano antigeni solo quando si legano a molecole più grandi, chiamate **carrier** e prendono il nome di **apteni**.

I linfociti B riconoscono sia antigeni legati alle cellule APC (Cellule presentanti l'antigene) sia antigeni solubili (allergeni, sostanze chimiche, prodotti di degradazione cellule batteriche, batteri)

I linfociti T invece riconoscono sostanze estranee di natura proteica (virali, tumorali, batteriche) solo quando sono presentate da altre cellule chiamate **cellule APC (antigen presenting cell)**, cioè cellule del sistema immunitario che fagocitano le sostanze, le "digeriscono" e spostano i frammenti proteici sulla loro membrana (gli antigeni) presentandoli ai linfociti T. Il riconoscimento degli antigeni presentato dalle cellule APC avviene in un sito particolare di linfociti chiamato TASCA. Il TCR vede l'antigene cioè il mondo esterno solo SE PRESENTATO DALLE APC NEL CONTESTO DELL'MHC (**Major Histocompatibility Complex**). L'MHC o **HLA (Human Lymphocyte Antigen)** costituisce una specie di **identità immunologica dell'individuo** e la sua funzione è quella di legare e presentare in maniera adatta frammenti (peptidi) al TCR dei linfociti T. I recettori TCR

- quando sono associati alle molecole HLA di classe I [MHC classe I] riconoscono antigeni di origine virale o tumorale

- quando sono associati alle molecole HLA di classe II [MHC classe II] riconoscono antigeni di origine batterica

**Le cellule che posseggono l'MHC e svolgono la funzione di presentarlo sono costituite dalle cellule dendritiche che appartengono all'universo dell'immunità innata** e non hanno recettori specifici ma solo i PRR scarsamente specifici. Sono quindi queste cellule non specifiche che decidono presentando un segnale di costimolazione se far partire la risposta immunitaria adattativa guidata dai linfociti T. Cioè, in poche parole, paradossalmente sono gli elementi cellulari e umorali dell'immunità innata che decidono se far partire una risposta immunitaria adattativa o specifica.

Tutti i meccanismi dell'immunità adattativa sono comparsi nell'evoluzione in organismi più complessi e sono caratterizzati da una estrema specificità. Infatti, nell'immunità adattativa la risposta è mirata e altamente specifica perché punta a combattere un particolare batterio o un particolare virus e i prodotti finali sono rappresentati dagli anticorpi che neutralizzano microorganismi extracellulari e dai linfociti T che eliminano microorganismi intracellulari utilizzando un grande repertorio di recettori. In definitiva, l'immunità adattativa differisce solamente da quella innata in quanto è dotata di memoria anche se entrambe sono in grado di discriminare il self dal non self.

Alcuni virus o batteri possono essere RICONOSCIUTI DALLE TCR SENZA ALCUNA PROCESSAZIONE, e vengono riconosciuti in una TASCA particolare chiamata regione V $\beta$ 8 e sono chiamati **SUPERANTIGENI** (esempio tossine di stafilococchi e streptococchi, micoplasmi, micobatteri e alcuni virus). Mentre gli antigeni comuni determinano l'espansione di un clone linfocitario specifico (cioè un gruppo di linfociti che ha solo quell'antigene), i superantigeni determinano l'aumento di tutti i linfociti, compresi quelli che avevano già provocato risposte specifiche ad altri antigeni. Il fenomeno è chiamato **ESPANSIONE POLICLONALE**

## **FASI DELLA RISPOSTA**

I linfociti B e T circolano continuamente lungo i linfonodi e tessuti linfoidei secondari attraverso un percorso ben preciso. La loro vita è di alcune settimane, a volte mesi.

Ognuno è geneticamente programmato per riconoscere UN SOLO ANTIGENE. Una volta riconosciuto si riproducono rapidamente (CLONAZIONE), attraverso l'azione delle CITOCHINE.

Una volta debellata l'infezione, alcuni rimangono in circolo per periodi molto lunghi (a volte per sempre, dipende dalla situazione di pericolo vissuta), formando le **CELLULE DELLA MEMORIA**

Il rischio del **MIMETISMO MOLECOLARE** tra l'agente patogeno e i tessuti dell'ospite possono insorgere malattie autoimmuni (es. virus epatite B (HBV) ha omologie di sequenza con tireoperossidasi (enzima tiroideo) → tiroidite autoimmune)

## **PRESENTAZIONE DEGLI ANTIGENI**

La prima fase della risposta immunitaria specifica dei linfociti T dipende dalla processazione dell'antigene da parte delle APC. Queste sono:

- ✓ i macrofagi (i più efficienti)
- ✓ cellule detritiche interdigitate (sono i macrofagi all'interno dei linfonodi, che si trovano nella regione dove matura il repertorio TCR)
- ✓ cellule di Langerhans (macrofagi che risiedono nella cute)
- ✓ cellule follicolari (sono macrofagi all'interno dei linfonodi, che si trovano nella regione dove matura il repertorio BCR)
- ✓ i linfociti B attivati
- ✓ tutte le cellule nucleate dell'organismo in caso di infezione virale

## **RECETTORI BCR**

Sono immunoglobuline disposte sulla **membrana dei linfociti B**. Ogni cellula vergine ha una immunoglobulina diversa da quella degli altri.

L'immunoglobulina assume una forma ad Y formata dall'unione di 4 catene polipeptidiche: due pesanti (H - heavy) e due leggere (L - light) che si legano tra loro da ponti disolfuro. Hanno tutte lo stesso orientamento, con gruppo carbossilico COOH verso la base della Y (**regione o dominio costante**) e il gruppo amminico NH<sub>2</sub> in direzione opposta (**regione o dominio variabile**). Ogni catena contiene da due a 5 estroflessioni chiamate DOMINI FUNZIONALI: le catene leggere ne hanno 2, quelle pesanti 4 o 5. I domini che si trovano in prossimità della terminazione NH<sub>2</sub> (e sono 4) appartengono alla Regione Variabile, che conferisce diversità ad ogni recettore.

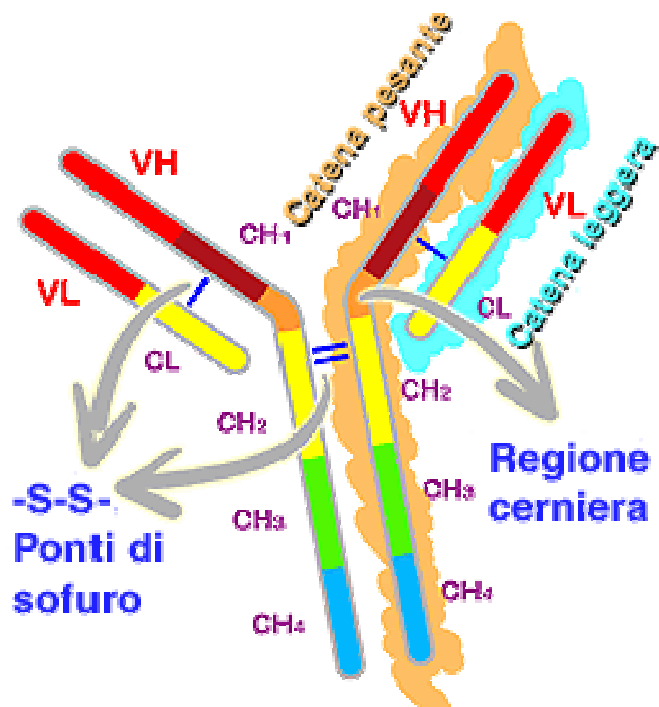
La REGIONE VARIABILE, quella che si lega all'antigene, determina la caratteristica specifica dell'immunoglobulina.

La REGIONE COSTANTE conferisce invece la particolare funzione dell'immunoglobulina determinandone l'**isotipo** ossia la classe. Esistono 5 isotipi diversi chiamati IgM, IgD, IgG, IgA, IgE. I recettori specifici dei BCR appartengono alla classe IgM e IgD.

Quando un linfocita riconosce un antigene succede

- ✓ una espansione policlonale di cellule figlie identiche
- ✓ una trasformazione delle cellule in plasmacellule, che producono immunoglobuline con la stessa regione variabile, cioè in grado di legare lo stesso antigene. Queste plasmacellule non contengono più recettori di membrana, ma li rilasciano in circolo. Tali immunoglobuline in forma libera assumono il nome di **ANTICORPI** e possono essere di 4 isotipi (IgM, IgG, IgA, IgE), mentre i BCR possono essere solo IgM e IgD.

La funzione delle Ig libere è di legare l'antigene attraverso le regioni variabili della catena pesante e della catena leggera. L'orientamento di queste regioni variabili si adatta grazie alla presenza di una zona flessibile chiamata CERNIERA, che si trova tra il primo e il secondo dominio delle catene pesanti.



La diversità del repertorio BCR è codificata dall'espressione di particolari geni, i quali interagiscono in modo da determinare la regione variabile delle catene pesanti e di quelle leggere; questa interazione prende il nome di RIARRANGIAMENTO, che permette di produrre almeno 100 milioni di recettori diversi.

Le immunoglobuline sono formate da tre parti:

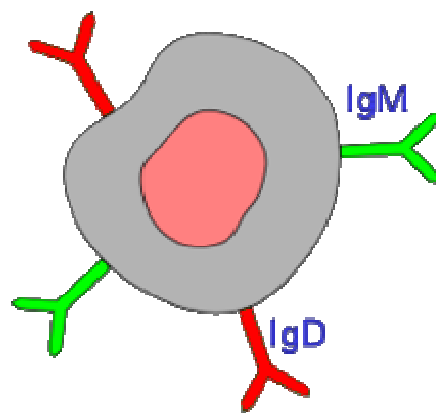
1. due sono chiamate FAB (Fragment of Antigens Binding), e si legano all'antigene
2. una è chiamata FC (Fragment Crystallizzabile) e si lega a specifici recettori presenti sulla membrana dei fagociti.

<b>IgM</b>	<p>Sono un tipo di <u>anticorpi</u>, cioè molecole coinvolte nella <u>risposta immunitaria</u> dell'organismo umano. Sono sintetizzate dai <u>linfociti B</u>, e più precisamente dalle <u>plasmacellule</u>.</p> <p>Le IgM hanno due funzioni, che si rispecchiano nelle due possibili conformazioni in cui possono essere sintetizzate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se vengono prodotte in <b>forma monomerica</b>, rimangono ancorate sulla superficie dei linfociti B vergini o <i>naïve</i> (cioè non ancora attivati). La loro funzione principale è di captare gli antigeni circolanti per i quali sono specifiche e di trasmettere all'interno del linfocita il segnale di attivazione, che lo porterà a differenziarsi in una plasmacellula secernente anticorpi. Dopo l'attivazione del linfocita per il contatto con l'antigene ed il suo differenziamento in cellula secernente anticorpi, le IgM subiscono un processo di maturazione dell'affinità per l'antigene, per cui vengono prodotte IgM ad alta affinità non più in forma di membrana ma in forma secretoria</li> <li>• se vengono prodotte in <b>forma pentamerica</b>, ossia come un complesso di 5 monomeri legati assieme da <u>ponti disolfuro</u>, vengono secrete nell'ambiente extracellulare e svolgono un'importantissima funzione di <b>opsonizzazione</b> e di attivazione del sistema di complemento. Infatti le IgM sono sintetizzate precocemente nelle risposte immunitarie, ovvero sono i primi anticorpi ad essere secreti dalle plasmacellule in ordine temporale (seguite in un secondo tempo dalle <b>IgG</b>). La principale funzione delle IgM è l'opsonizzazione: essendo pentameriche, esse dispongono infatti del quintuplo di siti di legame rispetto a tutte le altre immunoglobuline, e perciò sono <u>opsonine</u> molto efficaci</li> </ul> <p>Contrariamente alla maggior parte delle <u>opsonine</u> (IgG, complemento, fibrina), la funzione principale</p>
------------	--

	<p>delle IgM non è però quella di favorire la <u>fagocitosi</u> della particella opsonizzata da parte delle cellule immunitarie: pochissimi fagociti possiedono, infatti, un recettore specifico per la porzione Fc delle IgM. La loro funzione principale è invece quella di attivare il <u>complemento</u>: le IgM sono infatti i migliori iniziatori della via classica dell'attivazione del complemento, meglio ancora delle IgG</p> <p>Si ritrovano quindi nei vasi sanguigni. Neutralizzano tossine batteriche. Agiscono attivando il sistema di complemento (famiglia di proteine che distrugge antigeni legati alle IgM)</p>
IgD	<p>Le IgD hanno la sola funzione di rimanere adese alla membrana plasmatica del linfocita immaturo e di permettere così la sua attivazione una volta che siano venute a contatto con l'antigene per il quale sono specifiche: pertanto, esse vengono prodotte solo in forma di membrana (al contrario di ciò che avviene con le IgM, che vengono prodotte sia in una forma monomerica di membrana che in una forma pentamerica secretoria). Per questo motivo, nel plasma non si ritrovano che rare tracce di IgD.</p> <p>Le IgD non compaiono nel citoplasma delle cellule B in maturazione, e possono essere ritrovate solo quando la cellula raggiunge lo stadio di linfocita immaturo. Quando il linfocita B si attiva, per il contatto con l'antigene delle sue immunoglobuline D o M di membrana, le IgD non vengono più prodotte e la plasmacellula comincia a secernere gli anticorpi che meglio si adattano al tipo di antigene riconosciuto (switch isotipico).</p>
IgG	<p>Hanno una elevata affinità per gli antigeni, determinando risposta altamente selettiva e specifica (per questa la risposta è più lenta). Svolgono un'azione di memoria immunologica o di risposta cronica ad uno stimolo persistente (sieropositività)</p> <p>Eliminazione virus e batteri nel sangue. Passano la placenta e raggiungono il feto (uniche)</p> <p>Stimolano macrofagi e sistema di complemento</p>

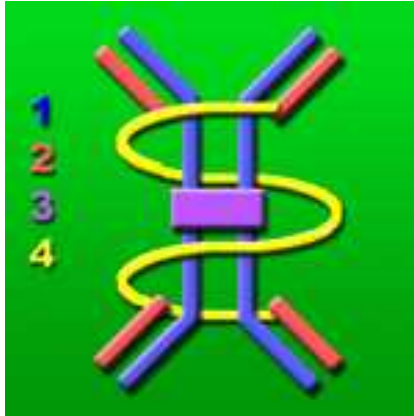
IgA	<p>Sono un tipo di <u>anticorpi</u> sintetizzati dai <u>linfociti B</u>, e più precisamente dalle <u>plasmacellule</u>.</p> <p>Possono essere sintetizzate in forma sia <u>monomerica</u> che <u>dimerica</u>, e svolgono due importantissime funzioni: l'immunità a livello delle <u>mucose</u> e l'immunità <u>neonatale</u>:</p> <p>Le IgA sono prodotte soprattutto a livello del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) del tratto digerente e respiratorio, e in misura minore anche nella bile, nella saliva e nel latte materno. La loro produzione da parte delle plasmacellule è stimolata da citochine quali il TGF-<math>\beta</math>, prodotto da cellule sia dell'immunità innata che di quella specifica, e l'IL-5, prodotta da linfociti T helper del sottotipo TH2. Il ruolo delle IgA a livello delle mucose è importantissimo se si pensa che la maggior parte dei microbi penetra nell'organismo proprio attraverso gli unici due apparati che mettono in comunicazione l'interno con l'esterno, e cioè il digerente ed il respiratorio. Le IgA che vengono immagazzinate nelle secrezioni mucose che ricoprono questi due apparati sono prodotte in forma dimerica, mentre quelle presenti nel siero sono in forma monomerica; tuttavia, poiché il passaggio attraverso l'epitelio è molto efficiente, le IgA assorbite dal circolo sanguigno sono molto poche e infatti rappresentano soltanto il 25% delle immunoglobuline sieriche totali. Le cellule che producono le IgA si trovano nella tonaca mucosa, proprio al di sotto dell'epitelio. Una volta secrete nell'ambiente extracellulare, le IgA dimeriche si legano ad uno speciale recettore per la loro <u>porzione Fc</u> presente sulla superficie interna delle cellule epiteliali, chiamato <u>recettore poli-Ig</u> (perché presenta nella sua struttura cinque domini Ig). Questo recettore legato alla IgA viene quindi internalizzato per endocitosi nella cellula epiteliale della mucosa, e viaggia in una vescicola endocitotica fino al versante luminale della cellula: a questo punto, la vescicola si fonde con la membrana plasmatica e la porzione del recettore poli-Ig contenente i cinque domini Ig viene clivata e secreta nel lume assieme alla IgA, prendendo così il nome di "componente secretoria". Il recettore poli-Ig anche chiamato <u>frammento SC</u> (componente secretoria) ha anche un ruolo nella secrezione luminale delle IgM, sebbene più marginale. Le IgA secrete nel lume vanno a mischiarsi nel muco prodotto dalle cellule epiteliali e</p>
-----	---

	<p>costituiscono una prima barriera difensiva contro i microbi, ai quali si vanno a legare non appena entrano a contatto con la parete del lume digerente o respiratorio.</p> <p>Le IgA sono molto importanti anche per la trasmissione di una prima forma di difesa dalla madre al lattante, che nei primi sei mesi di vita è incapace di produrre anticorpi suoi. Nel latte materno sono perciò presenti grandi quantità di IgA e di IgG, che vengono ingerite dal neonato e vanno a sterilizzarne l'apparato digerente proteggendolo dalle intrusioni di eventuali microbi; le IgG, inoltre, vengono anche assorbite nel circolo neonatale.<sup>[3]</sup></p> <p>Saliva, latte materno, mucose, lacrime. Resistenza temporanea alle infezioni.</p> <p>Presenti sulla superficie dei mastociti degli epitelii e mucose. Prima linea di difesa (diverse catene pesanti → agiscono come IgG (nel sangue), IgD (vincolato alla superficie della cellula che l'ha prodotto), IgE (lega ai mastociti), ecc.)</p>
IgE	<p>Forte azione infiammatoria, perché si legano a basofili e mastociti con liberazione di molecole infiammatorie, tra cui la più nota è l'istamina. Emivita molto breve. Sono monomeri.</p> <p>Questa azione permette di eliminare parassiti di grosse dimensioni (es. verminosi), oppure mantenere l'infiammazione delle mucose (allergie,, rinite, asma, dermatite atopica, intolleranza gastrointestinale, anafilassi)..</p> <p>Pelle, mucosa nasale, mucosa intestinale, mucosa respiratoria, mucosa urogenitale. Difesa da parassiti. Liberazione di istamina da granulociti → infiammazione locale, allergia</p>



Linfocita B vergine con i suoi due tipi di recettori di membrana.





Immunoglobulina A in forma dimerica: notare la componente secretoria in *giallo*.

# **LEUCOCITI: SUDDIVISIONE CHIAVE**

## **GRANULOCITI**

---

vita media 24 ore - Prodotti dai mieloblasti del midollo osseo

**Neutrofili (polimorfonucleati)** – nucleo in lobuli, granuli nel citoplasma

55-65% popolazione leucocitaria totale

attività fagocitaria → batteri (aumento con infezione batterica)

**Eosinofili** – nucleo bilobato – granuli del citoplasma colorati con eosina

2-4% popolazione leucocitaria totale

attività fagocitaria dei prodotti antigene-anticorpo

(aumento con allergie, parassiti intestinali, vermi, malaria)

**Basofili** – nucleo polimorfo – granuli grossolani nel citoplasma

0,5% popolazione leucocitaria totale

processi flogistici cronici. Contengono istamina

(aumento durante la guarigione di processi infiammatori)

## **AGRANULOCITI**

---

### **Linfociti B e T**

piccoli = cellule piccole con nucleo tondeggiante. Povere di organuli cellulari

grandi = diventano plasmacellule. Capaci di sintetizzare anticorpi

35% popolazione leucocitaria totale

Vivono alcuni pochi giorni, altri diversi anni

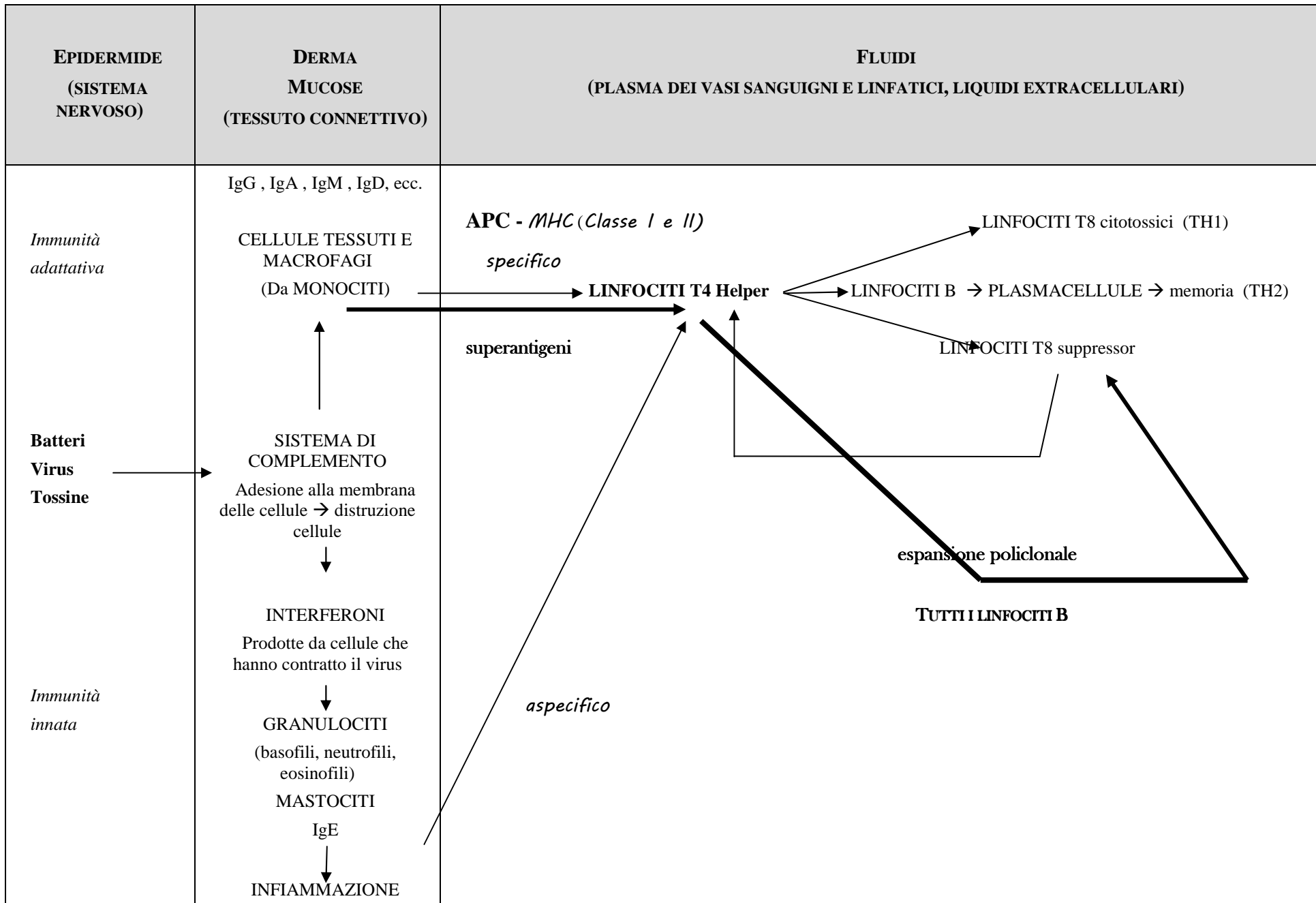
### **Monociti**

Grandi cellule mononucleate con nucleo.

Attività fagocitaria

Si trasformano in macrofagi tissutali o istiociti

si dispongono “a falange” contro l’invasore



DIFESA ASPECIFICA	DIFESA SPECIFICA
<p><b>Fagocitosi</b></p> <p><b>Infiammazione</b> (tumor, dolor, calor, functio lesa)</p> <p>Cellule epiteliali lasciano passare proteine presenti nel sangue →</p> <p><b>Sistema di complemento</b></p> <p>Che amplifica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dilatazione vasi</li> <li>- aumento permeabilità</li> <li>- di stanziamento cellule endoteliali</li> </ul> <p>passaggio leucociti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento pressione osmotica extracellulare con richiamo di acqua</li> <li>- formazione di pus (globuli bianchi morti)</li> </ul>	<p><b>Riconoscimento self – not self</b></p> <p>MCH su macrofagi – cellule dendritiche follicolari linfonodi</p> <p>Riconoscimento antigenico su cellule che “presentano l’antigene”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recettori sulla superficie di linfociti B (BCR)</li> <li>- recettori di superficie linfociti T (TCR). Riconosce solo antigeni sulla superficie delle cellule (corecettori CD8 (linfociti T killer) – CD4 (linfociti T helper)</li> <li>- marcatori identità individuale o MCH (proteine tipiche di ogni individuo come carta di identità HLA) <ul style="list-style-type: none"> <li>MCH 1 → tutte le cellule</li> <li>MCH 2 → cellule immunitarie</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Comunicazione tra cellule</b></p> <p>Mediatori biologici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prostaglandine, leucotrieni, trombossani</li> <li>- citochine, interleuchine, TNF</li> </ul> <p>vengono attivati da infiammazione e comunicazione cellulare specifica</p>	

**malattia acuta** → aumento del titolo delle IgM e reazione immunitaria veloce e forte

**malattia cronica** → aumento del titolo delle IgG, e reazione immunitaria debole in quanto l'agente patogeno elide la sorveglianza immunologica nascondendosi all'interno dei macrofagi. E la presenza intracellulare dell'agente patogeno comporta una minima risposta, che si riacutizza quando il microrganismo esce dall'ambiente intracellulare (psora latente → psora manifesta)

## **RISPOSTE TH1 E TH2: DALLA MORTE PER INFEZIONE ALLE MALATTIE DEGENERATIVE**

Il sistema immunitario riceve continuamente innumerevoli input ai quali risponde in modo sia specifico che aspecifico e sia con reazioni acute che croniche. Tra le sue reazioni, spiccano però, per frequenza e importanza, le risposte TH1 e TH2 e quella infiammatoria (complemento).

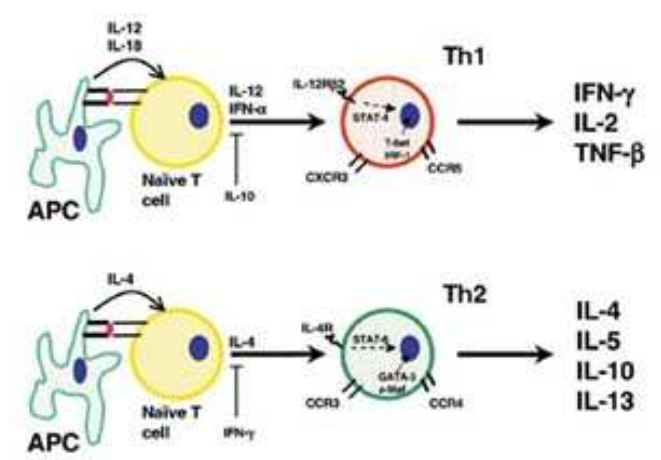
- **LINFOCITI TH1 infiammatori.** Riconoscono l'antigene presentato nel contesto delle **molecole HLA di classe II**. Intervengono nei meccanismi di **infiammazione cronica** attraverso la produzione di particolari citochine quali la IL2 (interleuchina2) che attiva altre cellule T e induce produzione di IFN $\gamma$  (interferone gamma) che stimola la fagocitosi da parte dei macrofagi. Sono attivi contro le infezioni da batteri intracellulari.
- **LINFOCITI TH2 helper.** riconoscono l'antigene presentato nel contesto delle **molecole HLA di classe II** ma di natura diversa dai TH1. Producono altri tipi di citochine (IL4 e IL5 che **stimolano la proliferazione clonale delle cellule B attivate**, soprattutto nelle reazioni acute ed allergiche. Attivi nei confronti di infezioni batteriche extracellulari e delle tossine.

Esistono due tipi di risposta immunitaria linfocitaria: la risposta TH1 e quella TH2.

1. La risposta TH1 è orientata in senso citotossico nei confronti di virus e batteri.
2. La risposta TH2 è orientata in senso anticorpale ed è tipica delle malattie allergiche.

La risposta TH1 è orientata in **senso citotossico** nei confronti di virus e batteri. È sostenuta dall'IFN $\gamma$  (che attiva la produzione di radicali liberi, NO soprattutto, da parte dei macrofagi e inibisce la risposta TH2) e dall'IL-12 (che stimola le cellule NK a produrre IFN $\gamma$ ).

La risposta TH2 è orientata in **senso anticorpale** ed è tipica delle malattie allergiche. È sostenuta dall'IL-4 (che attiva i linfociti B e la produzione di Ig E), dall'IL-5 (che recluta eosinofili in presenza di parassiti), dall'IL-13 e dall'IL-10 (che è una citochina antinfiammatoria, blocca l'IL-3, l'IL-5, l'IL-12, la produzione di IFN $\gamma$  e la risposta TH1, ma è proinfiammatoria nei confronti dei processi allergici).

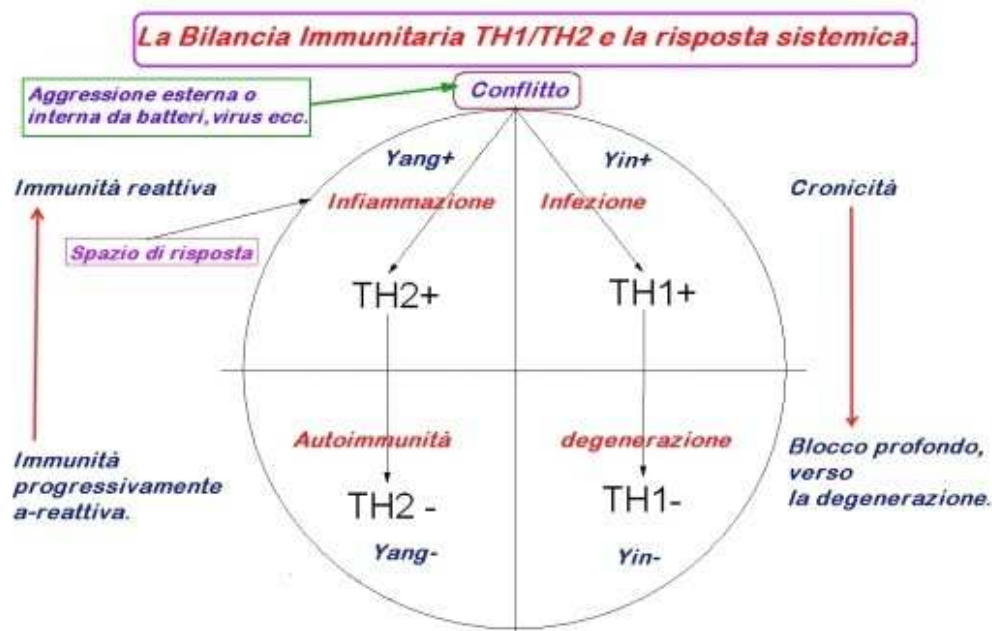


La natura dell'antigene seleziona il tipo di risposta. In ogni caso non tutti i virus inducono una potente risposta TH1. Il virus dell'influenza e del morbillo, ad esempio, sopprimono la risposta TH1 e vaccinando contro il morbillo i bambini di pochi mesi, con sistema immunitario ancora immaturo, è possibile squilibrarli in senso TH2 con conseguente iperattività allergica.

I fattori che promuovono la polarizzazione tra TH1 a TH2 con conseguente squilibrio verso TH2 sono:

- Alcune vaccinazioni
- Esposizione a sostanze chimiche quali i pesticidi (insetticidi organo-forforici) che inibiscono la produzione IL-2 essenziale per l'attività TH1
- Assunzione dei steroidi: il cortisolo induce la produzione di citochine TH2
- Malattia neoplastica: molti fattori di rischio carcinogenetico (sostanze chimiche, fumo, ormoni) determinano infiammazione cronica e abbassamento dei livelli TH1 con riduzione della capacità dell'organismo di riconoscere le cellule neoplastiche.

L'aumentata risposta TH2 (pro-infiammatoria) che ne deriva è responsabile, tra l'altro, della neoangiogenesi intorno ai tessuti danneggiati che favorisce la metastatizzazione delle cellule trasformate. La persistente attivazione di questo stato, oltre a predisporre alla trasformazione neoplastica, può attivare fenomeni allergici, infiammatori e autoimmuni.



La bilancia immunitaria si suddivide in una fase Yang reattiva positiva, determinata da una corretta risposta ad una infiammazione e una Yang negativa, che non riesce a fermare l'infiammazione e provoca una tendenza all'autoimmunità. Queste due fasi rappresentano il Sistema Immunitario TH2 umorale.

La fase Yin rappresenta il blocco immunitario, la mancanza di risposta e quindi un permanere delle

infezioni (cronicità), e di degenerazione profonda nella sua parte negativa. Esse rappresentano il Sistema Immunitario TH1 cellulo-mediato, il quale gestisce la citossicità.

Analizzando il Sistema Immunitario come un processo dinamico, è possibile definire la guarigione come l'esito del rapporto fra immunità TH1 e TH2, il cui perno è l'immunità TH3, la quale rappresenta la memoria degli eventi e permette di respingere l'aggressore attraverso l'infiammazione acuta e l'apoptosi.

<b>TH1</b>		<b>TH2</b>
<i>Risposta cellulo-mediata</i>	<b>Tipo di risposta</b>	<i>Risposta umorale</i>
<i>dalle 10.00 alle 20.00</i>	<b>Orari di azione</b>	<i>dalle 20.00 alle 10.00</i>
<i>Bassi</i>	<b>Livelli <u>cortisolo</u></b>	<i>Alti</i>
<i>IFN-<math>\gamma</math> IL-2 IL-12</i>	<b><u>Citochine</u></b>	<i>IL-4 IL-5 IL-6 IL-10</i>
<i>Alta</i>	<b>Attività NK</b>	<i>bassa</i>
<i>Batteri intracellulari Virus Cellule neoplastiche</i>	<b>Attività</b>	<i>Batteri extracellulari Parassiti <u>Pro-infiammatoria</u></i>
<i><u>Auto-immunità organo-specifica</u></i>	<b>Squilibrio</b>	<i><u>Allergie Ig-E mediate</u> Infiammazione Auto-immunità sistemica</i>

# **DIFESA ASPECIFICA O IMMUNITA ASPECIFICA O FAGOCITOSI O IMMUNITA INNATA**

Non è mirata a un antigene specifico ma è generica e rivolta verso tutto. L'obiettivo è quello di impedire che un agente esterno entri nel corpo e nelle cellule.

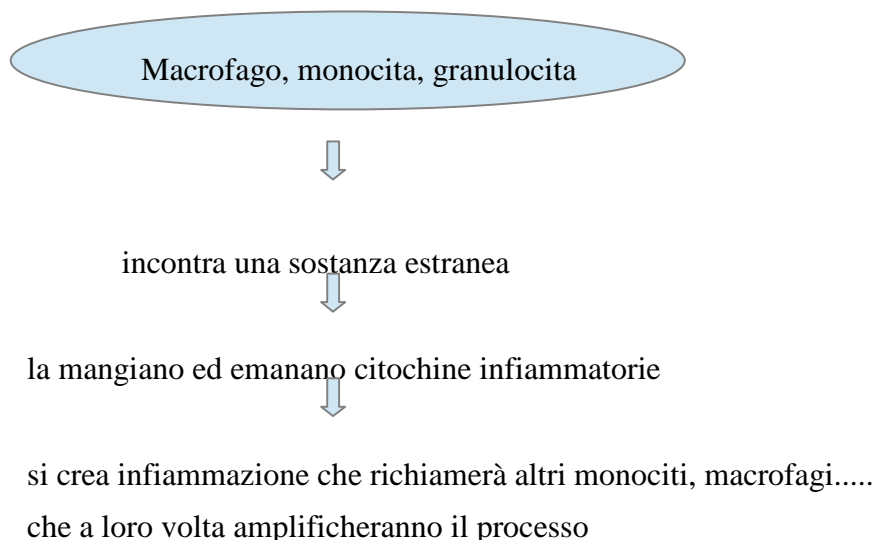
La cellula macrofagica dell'immunità innata ha dei recettori antichissimi che riconoscono particolari gruppi di microorganismi. La maggior parte dell'azione battericida di queste cellule avviene attraverso la produzione di sostanze e di radicali liberi come l'ossigeno e l'ossido d'azoto.

Dove si trovano le cellule dell'immunità innata?

- si trova su tutte le barriere anatomiche (pelle-cute-mucose-muco)
- nelle mucose, lacrime e saliva c'è abbondante enzima lisozima che aggredisce la parete dei batteri danneggiandoli
- sulle mucose e nel sangue ci sono i fagociti che riconoscono il sistema complemento (sono enzimi sierici inattivi, ma si attivano quando c'è legame antigene+anticorpo) e lo fagocita
- macrofagi (monociti specializzati)
- peptidi antimicrobici (sono delle proteine che sono sulle mucose e sono microbicidi) sono sintetizzati dai fagociti
- linfociti natural killer che sono sentinelle e attaccano le cellule non ATP. Attacca la cellula infetta e inietta una sostanza la perforina che è una proteina che perfora la membrana cellulare. Da questi buchi entra l'acqua che porterà a far esplodere la cellula infetta.

Una sostanza estranea viene inglobata, fagocitata e distrutta. Questo processo avviene sotto il processo infiammatorio cioè ci deve essere infiammazione. È il macrofago che fa partire l'infiammazione!

Ecco come funziona il processo



**IMPORTANTE:** il processo immunitario avviene solo in presenza di infiammazione altrimenti non si attiva. L'infiammazione potenzia la fagocitosi, ma il primo processo è già partito molto prima.

Per una infiammazione acuta = uso il ghiaccio



Per una infiammazione cronica = uso qualcosa di caldo, perchè la infiammazione cronica ha la caratteristica di essere fredda.

Il processo reattivo di difesa aspecifica è formato da:

1) **macrofagi** o **monociti** che servono per la fagocitosi. I monociti sono cellule prodotte dal midollo osseo circolanti nel sangue; restano nel sangue poche ore, poi entrano nei tessuti dove si trasformano in macrofagi e a seconda del tessuto in cui entrano, prenderanno nomi diversi.

- ISTIOCITI = quelli del tessuto osseo e connettivo
- MICROCITI = sistema nervoso
- CELLULE DI KUPFFER = nel fegato
- CELLULE GIGANTI = nei linfonodi
- OSTEOLASTI = nel tessuto osseo

2) **sistema complemento**. Viene indicato negli esami del sangue con la lettera C. E' sintetizzato dai macrofagi del fegato e formato da molecole proteiche. La sua funzione è di attivare e modulare la risposta immunitaria. E' presente sia nel sangue che sulle superficie delle cellule ed i suoi recettori sono su quasi tutte le cellule del sistema linfatico e immunitario. Dà una risposta "a cascata".

1. si attiva la prima molecola, la C1. Una parte di questa agirà in un modo, mentre l'altra diventa enzima che attiverà la molecola C2.
2. la C2 a sua volta si dividerà in due: una parte agirà e farà così la sua azione, mentre l'altra parte attiverà la C3 e via di seguito.
3. Nell'esame del sangue il primo punto della proteina C attiva indica che ci sono infiammazioni in atto, poi con analisi dettagliate si faranno sulle proteine C3-C4-C5

Le azioni del sistema di complemento sono

- creare infiammazione. Biologicamente infiammazione è un aumento della permeabilità dei vasi e quindi la fuoriuscita di plasma nel tessuto che ovviamente gonfierà. Dal vaso sanguigno permeabile esce solo la parte plasmatica e non la corpuscolata che va dove c'è infiammazione. Questo aumento di permeabilità richiama i globuli bianchi.
- il sistema complemento si dispone attorno alle cellule bersaglio rendendole così più facilmente aggredibili dai macrofagi
- un'azione diretta volta a rompere le membrane cellulari
- eliminano gli immunocomplessi (legame anticorpo+antigene) distruggono quindi le sostanze estranee
- regolano i processi immunitari e autoimmuni
- la loro azione avviene su due fronti:
- permette il processo di fagocitosi (l'immunità generale, basale, aspecifica)
- circonda l'immuno-complesso antigene/anticorpo (immunità specifica)
- Quando il complemento si lega agli immunocomplessi, questi vengono presi dai globuli rossi e portati alla milza. Ecco perché in molti casi di infiammazione o infezione si ha una anemia secondaria.
- Il legame sangue-sistema immunitario è gestito dalla milza. Se manca la milza, i processi avvengono nei linfonodi.

### 3) **Granulociti.**

- si muovono in tutti i tessuti (sangue, liquido interstiziale e tessuti)
- vengono richiamati dal processo infiammatorio, dal complemento e/o citochine
- possiedono più nuclei e vescicole piene di sostanze chimiche di natura infiammatoria
- si dividono in 3 gruppi:
  - neutrofili = contengono enzimi e batteri
  - basofili = emettono istamina e eparina (è un anticoagulante per far in modo che più sangue giunga dove deve arrivare)
  - eosinofili = con azione antiparassitaria di grosse dimensioni (vermi), producono istamina e radicali liberi.

## **RIASSUMENDO**

### **CHI GESTISCE LA RISPOSTA IMMUNITARIA?**

L'immunità innata che è collegata al rettiliano. È dunque come il rettiliano vede la sua realtà e la corteccia si costruisce di conseguenza la sua idea. In modo analogo, l'immunità innata presenta l'antigene e poi l'immunità adattiva lo elabora.

È la modalità con cui viene presentato l'antigene che determina la risposta immunitaria e quindi il movimento delle citochine. Facciamo l'esempio dell'arrivo dell'uomo bianco in America. Tantissimi indiani d'America, ma non tutti, sono morti di malattie portate dall'uomo bianco. Perché? Nelle persone che sono morte è accaduto che il loro sistema immunitario innato è partito a 1000! Quelli che sono morti è perché hanno visto in questa invasione un pericolo enorme per cui la loro risposta a-specifica è diventata talmente potente da non portarli all'adattamento ma portarli alla morte.

### **CHI GESTISCE L'IMMUNITÀ INNATA?**

Le esperienze infantili.

Dunque, maggiore sarà la risposta, maggiori saranno i sintomi. Vediamo la malaria in Italia. È stata maggiormente distruttiva in Veneto e in meridione. Ma perché? La malaria coinvolge il sangue e il fegato che simbolicamente rappresentano rispettivamente: la famiglia, il retaggio degli antenati e la rabbia. Quindi "rabbia per i miei antenati, per la mia famiglia"...infatti la più grande migrazione è venuta proprio da queste terre (meridione e veneto) nel resto dell'Italia del nord. "me ne vado da questa famiglia" è il messaggio e grazie al lavoro cioè potuto avvenire. La gente non vedeva l'ora di andarsene dalla propria famiglia ed ecco che la malaria ha attecchito maggiormente in queste aree.

Artemisia è la pianta che cura la malaria. Agisce principalmente quando la malaria è in incubazione nel fegato. Questa pianta cresce in montagna dove c'è più aria (libertà) e c'è simbolicamente maggiormente la vicinanza con il principio paterno.

