

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Ottobre 2000

numero 8

## IL PUNTO SU

## Il sistema immune

Giorgio Bartolozzi

*L'immunologia è una delle scienze mediche che ha maggiormente progredito negli ultimi anni.*

*Ma è anche il campo nel quale le conoscenze da parte della pediatria pratica sono più limitate, per il continuo fluire di nuovi aspetti e di nuovi progressi: i canali d'informazione fra la cultura scientifica e la componente pratica sono pochi e poco sfruttati.*

*Se si pensa che ogni capitolo della medicina in generale, e dell'infettivologia in particolare, è ricco di valenze immunologiche, ci si rende conto della necessità d'incrementare la diffusione delle conoscenze sulle moderne basi dell'immunologia, da applicare alle singole malattie.*

*Sul primo fascicolo del volume 343 del New England Journal of Medicine (6 luglio 2000) è iniziata la pubblicazione di una serie di articoli sugli aspetti fondamentali dell'immunologia, per quanto riguarda la componente umorale (anticorpi), la componente cellulare e le loro strettissime interazioni, allo scopo di raggiungere l'obiettivo finale, cioè la protezione dell'organismo dall'attacco quotidiano del mondo dei microbi.*

*Nella rubrica **Il punto su...** fra le pagine elettroniche di M&B compariranno le parti che si prestano maggiormente alla comprensione dei complessi fenomeni di difesa.*

Il sistema immune è un insieme di cellule e di molecole, organizzate con speciali ruoli, allo scopo di difendere l'organismo dalle infezioni.

Fondamentalmente vi sono due tipi di risposte nei confronti dei microbi:

a) le **risposte innate o naturali** rimangono sempre uguali di fronte a ogni agente infettivo. Le risposte innate sono rappresentate da cellule e da molecole:

- cellule fagocitarie (neutrofili, monociti e macrofagi), cellule che liberano mediatori pro-infiammatori (basofili, mastcellule ed eosinofili) e cellule *natural killer*
- i componenti molecolari comprendono il complemento, le proteine della fase acuta e le citochine, fra le quali gli interferoni

b) le **risposte acquisite (adattive)** migliorano dopo ripetute esposizioni allo stesso agente infettivo. Esse interessano le cellule B e T antigene-specifiche, che presentano sulla superficie recettori che si legano all'antigene. Di questo complesso sistema fanno parte diversi tipi di cellule:

- le **cellule presentanti l'antigene**, che mostrano l'antigene ai linfociti e collaborano con loro nella risposta all'antigene,

- le **cellule B** che secernono immunoglobuline, cioè anticorpi antigene-specifici, responsabili della eliminazione dei microrganismi extracellulari.
- le **cellule T** che aiutano le cellule B a formare l'anticorpo e anche a eradicare i patogeni intracellulari, mediante l'attivazione dei macrofagi e l'uccisione delle cellule infettate dai virus.

Le risposte innate e acquisite lavorano assieme per l'eliminazione dei patogeni.

Tutte queste cellule derivano dalle cellule staminali pluripotenti, presenti nel fegato fetale e più tardi nel midollo osseo. Mentre le cellule B maturano entro il midollo osseo, le cellule T debbono raggiungere il timo per completare il loro sviluppo.

Alle risposte immuni acquisite partecipano diverse strutture:

- i linfonodi
- la milza
- il tessuto linfatico associato alle mucose (tonsille, adenoidi, placche del Payer, superfici mucose in generale). Diffuse raccolte di cellule linfoidi sono presenti nel polmone e nella lamina propria della parete intestinale, proprio là dove l'organismo viene in contatto con antigeni estranei o attraverso l'aria inspirata o attraverso gli alimenti.

A queste strutture viene dato il nome di **tessuto linfoide secondario**.

Perché avvenga un'infezione è necessario che l'agente patogeno superi tre barriere:

- la prima barriera che gli si para di fronte è quella della cute e delle superfici mucose, sulle quali enzimi, anticorpi e muco esplicano un'azione antimicrobica, impedendogli di attaccarsi alle cellule della mucosa. Né la superficie cheratinizzata della cute, né le cavità del corpo, ricoperte di muco, rappresentano sedi ideali per la maggior parte dei microrganismi, essi debbono riuscire a superare le strutture dell'ectoderma. Ma anche se il microrganismo riesce a superare questa prima barriera, esso incontra
- le difese innate e
- le risposte immuni acquisite

### IL RICONOSCIMENTO IMMUNE

In linea generale l'organismo è in grado di rispondere a quasi tutte le sostanze, che si possano legare ai recettori sia del sistema immune innato o acquisito.

Le molecole riconosciute dai recettori dei linfociti B e T sono genericamente definite come **antigeni**: questi possono andare da piccole strutture chimiche a molecole altamente complesse. Sia i recettori delle cellule T che gli anticorpi, che si trovano sulla superficie delle cellule B hanno dei siti leganti di

solo 600-1.700 Å. Ne consegue che questi recettori riconoscono solo una piccola parte del complesso antigenico, che viene comunemente chiamata con il nome di **epitopo antigenico**. In ultima analisi gli antigeni complessi sono formati da un mosaico di epitopi diversi.

Gli antigeni che sono in grado di determinare risposte immuni sono chiamati **antigeni immunogeni**. Va detto subito che non tutti gli antigeni sono naturalmente immunogeni: gli antigeni più piccoli, non immunogeni, sono chiamati **apteni**. Essi debbono essere uniti a molecole immunogeniche più grandi, chiamate **trasportatori**, che stimolano una risposta. Il potere immunogeno in realtà non dipende solo dalle dimensioni, ma soprattutto dalla capacità di stimolare una risposta T cellulare. Secondo le conoscenze attuali questa è una prerogativa delle proteine, che vengono frammentate all'interno delle cellule presentanti l'antigene in peptidi a loro volta inseriti nelle molecole HLA per stimolare la risposta T cellulare. Per questo motivo molte molecole non immunogene, o capaci di stimolare solo una leggera risposta anticorpale da parte dei linfociti B, diventano foratamente immunogene se vengono legate ad una proteina (basti pensare ai polisaccaridi dell'Hib, del meningococco e dello pneumococco).

L'associazione di un antigene proteico con un adiuvante (una sostanza non specifica) aumenta la capacità di stimolare una risposta immunitaria e la sua intensità. La maggior parte dei microrganismi possiede, fortunatamente per noi, un'attività adiuvante, sotto forma di molecole immunostimolanti, come i lipopolisaccaridi e il muramildipeptide.

### RISPOSTE IMMUNI INNATE: COMPONENTI CELLULARI DELLE RISPOSTE INNATE

Il sistema immune innato consiste di tutte le difese immuni, che non sono dotate di memoria immunologica, tanto è vero che è caratteristico delle risposte innate di rimanere invariate anche quando lo stesso antigene sia incontrato più volte. Nella storia dell'evoluzione le risposte innate sono comparse più precocemente delle difese acquisite. E non si deve credere che i loro difetti siano di scarsa importanza per l'organismo, perché per esempio la malattia granulomatosa cronica (nella quale c'è un difetto dell'uccisione del microrganismo fagocitato) può essere mortale.

I macrofagi possono riconoscere le molecole «self» dalle molecole «estrane». Sia i macrofagi che i neutrofili hanno recettori per anticorpi e complemento, in modo tale che gli anticorpi che ricoprono i microrganismi, il complemento o ambedue aumentano la fagocitosi.

D'altra parte i fagociti allontanano le cellule morte o moribonde dall'organismo.

Un elemento chiave dell'immunità innata è rappresentato dalle **cellule dendritiche**. Le cellule di questo tipo, che comprendono le cellule di Langherans della cute, fanno penetrare gli antigeni all'interno di continuo, anche quando sono in stato di riposo. Esse possono essere attivate in modo da presentarsi come cellule presentanti l'antigene, quando i recettori sulla loro superficie riconoscono un assetto molecolare, associato a patogenicità, sulla superficie del microrganismo. Attiva-

no le cellule dendritiche anche i segnali endogeni di pericolo, come la liberazione di interferon-α dalle cellule infettate con virus o un aumento delle proteine dello shock-calore, che originano dalla morte delle cellule necrotiche.

L'attivazione della cellula dendritica determina l'espressione di molecole costimolatrici B7 (conosciute anche come CD80 e CD86). Le **molecole costimolatrici** sono molecole che forniscono i segnali necessari per l'attivazione dei linfociti, oltre quelli forniti dal recettore per gli antigeni. Le cellule dendritiche attivate inoltre migrano al linfonodo regionale, dove esse presentano l'antigene alle cellule T. L'antigene è processato all'interno della cellula in piccoli peptidi, per mezzo della frammentazione proteolitica, prima di essere presentato dalle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sulla superficie delle cellule dendritiche.

**Ci sono due classi di molecole MHC, la classe I e la classe II.** Ci sono tre tipi principali di molecole di classe I (HLA-A, B e C) e tre tipi principali di molecole di classe II (HLA-DP, DQ e DR). Le molecole di classe II presentano i peptidi ai recettori delle cellule T sulla superficie delle cellule T helper. Le cellule dendritiche sono particolarmente efficienti nell'iniziare le risposte immuni (**priming**) per le quali la memoria immunologica non sia stata ancora attivata.

A differenza dei macrofagi e dei neutrofili, gli **eosinofili** hanno una scarsa attività fagocitaria e, quando attivati, probabilmente uccidono i parassiti, rilasciando proteine cationiche e metaboliti ossidativi nei liquidi extracellulari. Essi inoltre secernono leucotrieni, prostaglandine e varie citochine.

I **basofili** e le **mastzellen** hanno caratteristiche funzionali simili gli uni alle altre: ambedue posseggono recettori ad alta affinità per le IgE, per cui vengono coperti da anticorpi della classe IgE. Queste cellule sono importanti nelle atopie, come la dermatite atopica, la febbre da fieno e l'asma, nelle quali l'allergene si lega al recettore delle IgE e insieme al recettore per le IgE sul basofilo. Questo legame induce la cellula a secernere mediatori dell'infiammazione, come l'istamina, le prostaglandine e i leucotrieni.

Le **cellule natural killer** distruggono le cellule infettate e le cellule maligne. Esse riconoscono i loro obiettivi in due modi diversi:

-come molte altre cellule posseggono recettori Fc che legano le IgG. Questi recettori legano la cellula natural killer alle cellule bersaglio, coperte da IgG, che esse uccidono con un processo chiamato di tossicità cellulare anticorpo-dipendente.

-il secondo sistema di riconoscimento, caratteristico delle cellule natural killer risiede nei **recettori attivanti** le cellule NK e nei **recettori inibenti** queste stesse cellule. I recettori attivanti riconoscono molte molecole presenti sulla superficie delle cellule nucleate, mentre i recettori inibenti riconoscono le molecole di classe I dell'MHC, che sono usualmente presenti su tutte le cellule nucleate dell'organismo. Se sono impegnati i recettori attivanti, viene innescata un'istruzione «killer» alla cellula NK, ma questo segnale è di norma superato dal segnale del recettore d'inibizione che riconosce le molecole di classe I dell'MHC.

Sebbene tutte le cellule nucleate normalmente esprimano molecole di Classe I dell'MHC sulla loro superficie, a volte esse perdono questa capacità. Questa perdita può avvenire come risultato dell'invasione da parte di un agente infettivo o per una trasformazione maligna. La mancanza sulla loro superficie delle molecole della classe I dell'MHC non attiva il segnale inibitorio del recettore killer-inibitorio e la cellula NK uccide la cellula bersaglio anormale, inserendo una molecola di **perforina**, sulla membrana della cellula bersaglio e iniettando al suo interno enzimi citotossici.

Il ruolo degli **eritrociti** e delle **piastrine** nelle risposte immuni è stata spesso troppo considerato; essi hanno tuttavia recettori per il complemento e possono giocare una parte importante nella *clearance* dei complessi immuni.

Componenti solubili delle difese innate

Spesso le difese innate interessano il complemento, le proteine della fase acuta e le citochine.

L'attivazione del **complemento** può seguire tre vie:

- la via *classica*, per attivazione dei complessi antigene-anticorpo
- la via *alternativa* per attivazione da parte della parete delle cellule microbiche
- la via della *lecitina*, per interazione dei carboidrati microbici con la proteina legante il mannosio presente nel plasma

Indipendentemente dalla via di attivazione, l'obiettivo è la generazione di numerose sostanze attive immunologicamente. Per esempio un frammento della molecole del componente C3 del complemento, la molecola C3b, viene depositata sulla superficie del microrganismo: questo fenomeno aumenta la fagocitosi del microbo, perché le cellule fagocitiche hanno recettori di superficie per il C3b. I frammenti del complemento C3a, C4a e C5a determinano la liberazione di mediatori dell'infiammazione dalle mastcellen. Il C5a d'altra parte agisce come una potente chemioattrazione per i neutrofili. I componenti del complemento C5b, C6, C7, C8 e C9 formano un complesso che si attacca alle membrane, le perfora e porta alla morte della cellula bersaglio.

Le molecole, complessivamente chiamate **proteine della fase acuta**, aumentano la resistenza all'infezione e promuovono la riparazione dei tessuti danneggiati (Vedi Medico e Bambino, pagine elettroniche),

Le **citochine** costituiscono un altro gruppo di mediatori solubili. Esse agiscono come messaggeri sia all'interno del sistema immune che fra il sistema immune e altri sistemi dell'organismo, in modo da formare una rete integrata, fortemente interessata nella regolazione delle risposte immuni. Molte cellule posseggono un recettore per le citochine. Spesso la distinzione fra citochine e recettori delle citochine è resa difficile dal fatto che esistono forme solubili dei recettori delle citochine, mentre alcune citochine sono ancorate alla membrana cellulare.

Oltre ad agire come messaggeri, alcune citochine hanno un diretto ruolo nella difesa. Per esempio gli interferoni che sono liberati dalle cellule infettate da un virus, determinano uno stato di resistenza verso i virus nelle cellule vicine. Le

citochine e i loro antagonisti sono usate spesso come agenti terapeutici.

## LA RISPOSTA DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

L'infezione con un patogeno provoca una risposta infiammatoria, durante la quale cellule e molecole del sistema immune accorrono verso la sede della lesione. Complemento, mastcellen e altri componenti l'immunità naturale concorrono a determinare una contrazione della muscolatura liscia (leucotrieni) e ad aumentare la permeabilità vascolare locale.

Le sostanze liberate dal patogeno e dai tessuti danneggiati aumentano l'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio vascolare. La **L-selectina** sulla superficie dei neutrofili riconosce le strutture dei carboidrati, come il sialico-Lewis, presenti nelle molecole di adesione dei vasi. I neutrofili che ruzzolano lungo la parete vasale si fermano quando avvengono queste interazioni e si attivano. I neutrofili perdono a questo punto la L-selectina dalla loro superficie e la rimpiazzano con altre molecole di adesione, come le **integrine**. Queste integrine si legano con la molecola di E-selectina, che compare sulla parete dei vasi sanguigni, sotto l'influenza dei mediatori dell'infiammazione, come i lipopolisaccaridi batterici, la citochina IL-1 e il tumor necrosis factor  $\alpha$ .

I componenti del complemento, le prostaglandine, i leucotrieni e altri mediatori dell'infiammazione contribuiscono d'altra parte al reclutamento delle cellule infiammatorie, come anche un altro gruppo di citochine chemiotattiche, detto **chemochine**.

I neutrofili attivati passano attraverso la parete dei vasi e si accumulano nella sede dell'infezione, dopo fagocitano i microbi, ricoperti di C3.

Sono state descritte molte situazioni di deficienze di adesione leucocitaria dovute a mutazioni nei geni che codificano per le molecole di adesione.