CAPITOLO

11

Il sistema linfatico e il sistema immunitario

Riconoscere, colpire, ricordare: il sistema immunitario impara da ogni incontro, e non dimentica.

OBIETTIVI

1. Descrivere la struttura e le funzioni del sistema linfatico e degli organi linfatici primari e secondari.
2. Distinguere l'immunità innata da quella adattativa e spiegare barriere, infiammazione, fagocitosi e febbre.
3. Spiegare la selezione clonale, la tolleranza e il ruolo delle molecole MHC.
4. Descrivere la struttura e le funzioni degli anticorpi e la cooperazione fra linfociti B, T helper e T citotossici.
5. Distinguere i tipi di immunità acquisita e di vaccini e calcolare, in un modello, la soglia dell'immunità di gregge.
6. Spiegare allergie, malattie autoimmuni, AIDS e rigetto, e le principali regole di prevenzione.

INDICE DEL CAPITOLO

11.1 Il sistema linfatico 2
11.2 I patogeni e l'immunità innata 5
11.3 L'immunità adattativa: antigeni e linfociti 7
11.4 La risposta umorale e la risposta cellulo-mediata 10
11.5 L'immunità acquisita e i vaccini 15
11.6 Quando il sistema immunitario sbaglia 18

Scienze naturali 4 · Parte IV · Il corpo umano: nutrizione, scambi e difesa · versione 1.0
Capitolo 11: Il sistema linfatico e il sistema immunitario · pagine 277–304 del volume completo · estratto per lo studio

Ogni giorno respiri milioni di particelle, tocchi superfici abitate da batteri, mangi cibi che non sono mai sterili. Eppure, quasi sempre, non ti ammali. Il merito è di un sistema di difesa che non ha un organo solo: è fatto di cellule che viaggiano nel sangue e nella linfa, di molecole sciolte nel plasma, di stazioni di controllo sparse in tutto il corpo. Questo sistema distingue ciò che appartiene all'organismo da ciò che gli è estraneo, reagisce in poche ore ai microrganismi che superano le barriere e, cosa sorprendente, *ricorda* i nemici incontrati, anche per decenni. In questo capitolo studi prima il sistema linfatico, la rete di vasi e organi in cui si incontrano molte cellule della difesa; poi le due linee della risposta immunitaria, innata e adattativa; infine i vaccini e ciò che accade quando il sistema immunitario sbaglia bersaglio o viene messo fuori gioco.

11.1 Il sistema linfatico

11.1.1 Un secondo sistema di vasi

Nei capillari sanguigni una parte del plasma filtra attraverso la parete e bagna le cellule dei tessuti: è il **liquido interstiziale**, che porta nutrienti e ossigeno e raccoglie i prodotti di rifiuto. Gran parte di questo liquido rientra nei capillari stessi, ma non tutto. Secondo i valori indicativi riportati nei manuali di fisiologia (Tortora–Derrickson), in un adulto escono dai capillari circa 20 L di liquido al giorno e ne rientrano circa 17 L: i circa 3 L che restano, insieme a qualche proteina sfuggita dal plasma, devono tornare al sangue per un'altra strada. Questa strada è il **sistema linfatico**.

Il liquido entra nei **capillari linfatici**, sottili tubicini chiusi a un'estremità che si trovano fra le cellule di quasi tutti i tessuti. Le cellule della loro parete si sovrappongono come tegole e funzionano da piccole valvole: il liquido entra, ma non riesce a uscire. Una volta dentro, prende il nome di **linfa**. Il nome viene dal latino *lympha*, «acqua limpida»: la linfa è infatti un liquido chiaro, simile al plasma ma più povero di proteine, che contiene globuli bianchi, soprattutto linfociti. I capillari confluiscono in **vasi linfatici** sempre più grandi, con pareti sottili e numerose valvole, come le vene.

Il sistema linfatico non ha una pompa: la linfa avanza perché i muscoli scheletrici, contraendosi, schiacciano i vasi, perché la respirazione cambia la pressione nel torace e perché la parete dei vasi più grandi si contrae a ritmo. Le valvole impediscono il riflusso, così il movimento ha un solo verso: verso il cuore. A differenza del sangue, quindi, la linfa non percorre un circuito chiuso: nasce nei tessuti e finisce nelle vene.

I vasi della metà inferiore del corpo e della parte sinistra del capo, del torace e dell'arto superiore confluiscono nel **dotto toracico**, il vaso linfatico più grande. Comincia nell'addome con

una dilatazione, la **cisterna del chilo**, sale lungo la colonna vertebrale e sbocca nella confluenza fra la vena giugulare interna e la vena succlavia di sinistra. La linfa della parte destra del capo, del torace e dell'arto superiore destro arriva invece al **dotto linfatico destro**, che sbocca nella confluenza corrispondente di destra (Figura 11.1).

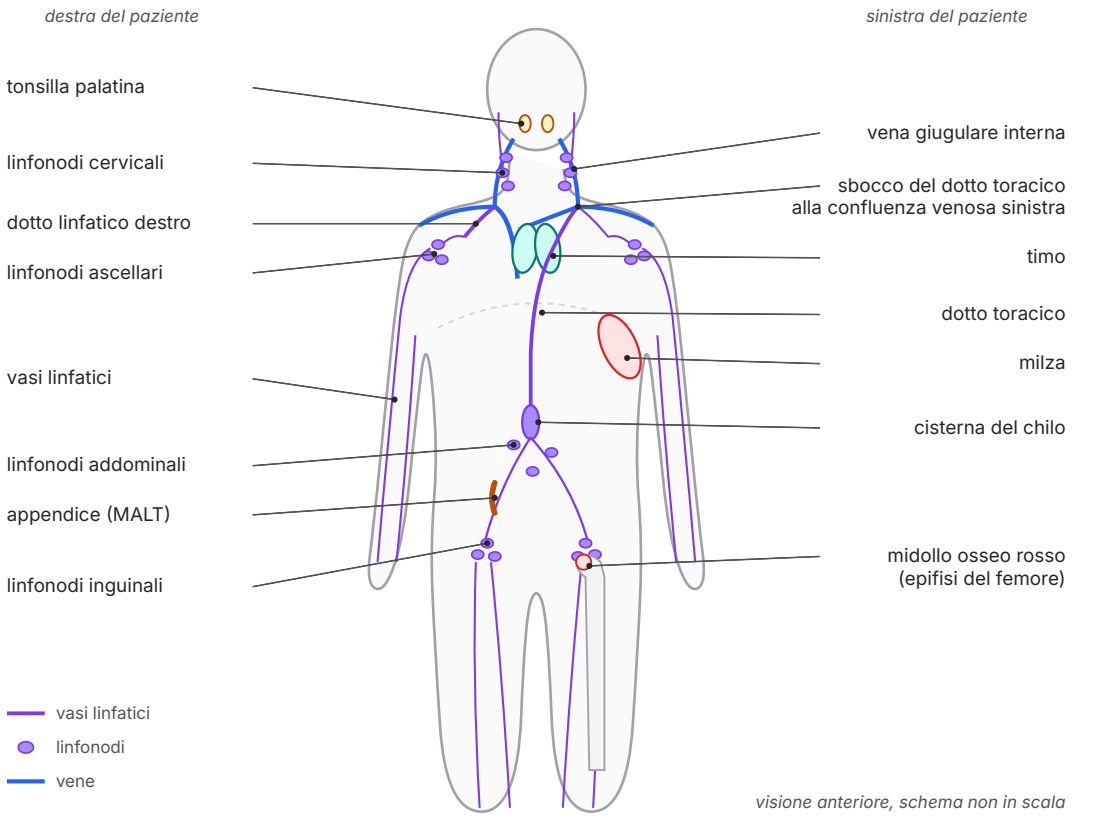


Figura 11.1 Il sistema linfatico (visione anteriore, schema non in scala: la destra del paziente è alla sinistra di chi guarda). I vasi linfatici (viola) raccolgono la linfa dai tessuti e la portano, attraverso catene di linfonodi, al dotto toracico e al dotto linfatico destro, che sboccano nelle vene alla base del collo. Sono indicati anche gli organi linfatici: il midollo osseo rosso e il timo (primari), la milza, i linfonodi, le tonsille e l'appendice (secondari).

11.1.2 I grassi, la linfa e l'edema

Il sistema linfatico ha altri due compiti. Nell'intestino tenue, i lipidi assorbiti dalla mucosa vengono impacchettati in grosse goccioline, i chilomicroni, troppo grandi per entrare nei capillari sanguigni: passano nei capillari linfatici dei villi, i chiliferi, e arrivano al sangue attraverso il dotto toracico (vedi cap. 8). Dopo un pasto ricco di grassi la linfa dell'intestino diventa lattiginosa: da qui il nome di cisterna «del chilo». L'altro compito, il più importante, è la difesa: lungo i vasi la linfa attraversa i linfonodi, dove viene «controllata» dalle cellule del sistema immunitario.

Se il liquido che esce dai capillari supera quello che il sistema linfatico riesce a drenare, si accumula nei tessuti, che si gonfiano: è l'**edema**. Lo provocano, per esempio, un'infiammazione (paragrafo successivo), lo stare a lungo in piedi immobili, alcune malattie del cuore e dei reni, oppure un ostacolo ai vasi linfatici. Quando, durante un intervento per un tumore del seno, si asportano i linfonodi dell'ascella, il braccio dello stesso lato può gonfiarsi in modo duraturo (*linfedema*).

ESEMPIO SVOLTO

Quanta linfa ritorna al sangue?

Problema. In un adulto, ogni giorno, filtrano dai capillari circa 20 L di liquido e ne vengono riassorbiti circa 17 L. Quanto liquido deve tornare al sangue attraverso la linfa? Che percentuale del liquido filtrato rappresenta?

Soluzione. Il volume che resta nei tessuti è 20 L − 17 L = 3 L al giorno: è quello che entra nei capillari linfatici e torna alle vene. In percentuale: (3 L / 20 L) × 100 = 15 %.

Commento. Sembra poco, ma senza drenaggio in un giorno si accumulerebbero nei tessuti circa 3 L di liquido, circa quanto l'intero volume del plasma di un adulto: il sistema linfatico è indispensabile all'equilibrio dei liquidi del corpo.

11.1.3 Gli organi linfatici

Le cellule del sistema immunitario nascono nel midollo osseo rosso, come tutte le cellule del sangue, e maturano negli **organi linfatici primari**: il **midollo osseo rosso** stesso, dove maturano i linfociti B, e il **timo**, dove maturano i linfociti T. Il timo si trova nel torace, dietro lo sterno e sopra il cuore; è grande nel bambino e, dopo la pubertà, viene in gran parte sostituito da tessuto adiposo. Negli **organi linfatici secondari** i linfociti maturi incontrano gli antigeni e si attivano.

- I **linfonodi**, circa 600 nell'adulto (Tortora–Derrickson), sono piccoli organi a forma di fagiolo lunghi da pochi millimetri a un paio di centimetri, raccolti in gruppi nel collo, nelle ascelle, all'inguine e lungo i grandi vasi dell'addome e del torace. La linfa vi entra da più vasi afferenti e ne esce da uno o due vasi efferenti: dentro, scorre lenta fra macrofagi che catturano i microrganismi e linfociti che li riconoscono.
- La **milza** si trova nella parte alta e sinistra dell'addome, sotto il diaframma e dietro lo stomaco. Filtra il sangue, non la linfa: nella *polpa rossa* i macrofagi eliminano i globuli rossi invecchiati e i microrganismi; nella *polpa bianca*, i cui noduli si chiamano ancora *corpuscoli di Malpighi*, i linfociti rispondono agli antigeni arrivati con il sangue.
- Le **tonsille** (palatine, faringea, linguale) circondano l'ingresso della faringe; nella parete dell'intestino, dei bronchi e delle vie urinarie e genitali ci sono noduli di tessuto linfatico chiamati, nel loro insieme, **MALT** (dall'inglese *mucosa-associated lymphoid tissue*, tessuto lin-

fatico associato alle mucose). Ne fanno parte le placche di Peyer dell'intestino tenue e l'appendice. Sono sentinelle poste dove i microrganismi entrano più facilmente.

11.2 I patogeni e l'immunità innata

> **DA RICORDARE**
> **Richiamo · I patogeni.** Sono *patogeni* i microrganismi e i parassiti che causano malattie (*Scienze naturali 2*, cap. 12 e cap. 14; *Scienze naturali 3*, cap. 13): **batteri** (il bacillo della tubercolosi, gli streptococchi), **virus**, che si moltiplicano solo dentro le cellule (influenza, morbillo, HIV), **funghi** (*Candida*), **protozoi** (*Plasmodium*, l'agente della malaria) e **vermi** parassiti (tenie, ossiuri). Contro i batteri agiscono gli antibiotici; contro i virus no.

Il corpo si difende con due sistemi che lavorano insieme. L'**immunità innata** (o aspecifica) è presente fin dalla nascita, agisce subito, in minuti o ore, e riconosce caratteristiche comuni a molti microrganismi, come certe molecole della parete batterica; risponde allo stesso modo ogni volta. L'**immunità adattativa** (o specifica, acquisita) riconosce in modo preciso ogni singolo agente estraneo, impiega alcuni giorni a svilupparsi la prima volta e conserva la memoria dell'incontro. Le due immunità non sono compartimenti separati: le cellule dell'immunità innata avviano e guidano quella adattativa, e gli anticorpi della seconda rendono più efficaci le armi della prima.

11.2.1 Le barriere

La prima difesa è impedire l'ingresso. La **pelle** integra, con lo strato corneo di cellule morte ricche di cheratina (*Scienze naturali 3*, cap. 14), è una barriera meccanica quasi invalicabile; il sudore e il sebo la rendono acida e contengono sostanze antimicrobiche. Le **mucose** che rivestono le vie respiratorie, digerenti, urinarie e genitali producono **muco**, che intrappola le particelle; nelle vie aeree le ciglia lo spingono verso la faringe, dove viene inghiottito o espulso con la tosse (vedi cap. 9). Lacrime, saliva e muco contengono il **lisozima**, un enzima che rompe la parete di molti batteri. L'**acidità gastrica** (pH circa 1,5–3,5, vedi cap. 8) uccide gran parte dei microrganismi ingeriti, e il flusso dell'urina lava le vie urinarie. Infine il **microbiota**, la comunità di batteri innocui che vive sulla pelle e nelle mucose, occupa lo spazio e consuma i nutrienti che servirebbero ai patogeni.

11.2.2 L'infiammazione

Se un microrganismo supera le barriere, per esempio con una spina o un graffio, il tessuto reagisce con l'**infiammazione** (Figura 11.2). I **mastociti**, cellule del connettivo piene di granuli, e i macrofagi che già si trovano nel tessuto avvertono il danno e liberano sostanze chimiche di segnale. La più nota è l'**istamina**, che dilata le arteriole e rende più permeabile la parete dei capil-

lari: arriva più sangue, e plasma e proteine escono nel tessuto. Dal sangue arrivano poi i fagociti, attirati dalle sostanze liberate nella zona colpita. I primi sono i **neutrofili**, i globuli bianchi più numerosi, che si infilano fra le cellule della parete dei capillari ed escono nel tessuto; seguono i **monociti**, che nel tessuto diventano **macrofagi**.

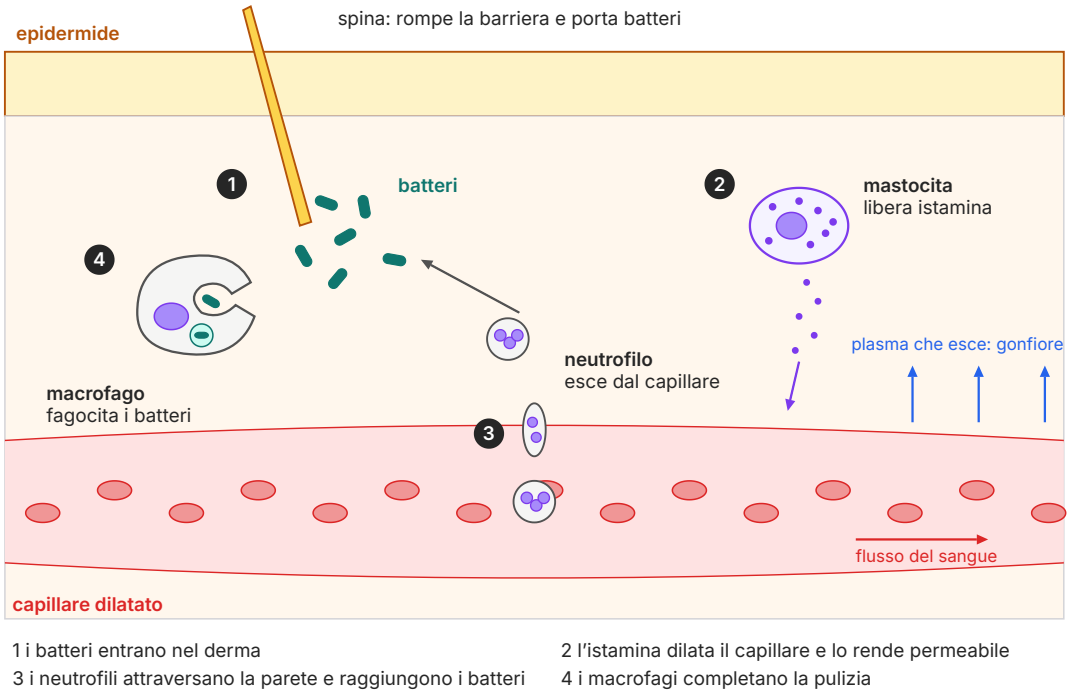


Figura 11.2 La risposta infiammatoria a una spina (schema non in scala). I batteri entrati nel derma (1) richiamano i mastociti, che liberano istamina (2): il capillare si dilata e diventa più permeabile, e il plasma che esce gonfia il tessuto. I neutrofili escono dal capillare e raggiungono i batteri (3); i macrofagi li fagocitano e ripuliscono la zona (4).

I segni dell'infiammazione erano già stati descritti dal medico romano Aulo Cornelio Celso nel I secolo d.C.: «*Notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor cum calore et dolore*», «i segni dell'infiammazione sono quattro: arrossamento e gonfiore, con calore e dolore» (*De medicina* III, 10, 3). Oggi li sappiamo spiegare: il rossore e il calore dipendono dal maggior afflusso di sangue, il gonfiore dal plasma uscito nei tessuti, il dolore dalle sostanze che stimolano le terminazioni nervose e dalla pressione del gonfiore. L'infiammazione è utile: porta nella zona le cellule e le molecole della difesa, isola l'infezione e prepara la riparazione. Diventa dannosa quando è eccessiva o quando non si spegne.

11.2.3 Fagociti, cellule natural killer e proteine di difesa

La **fagocitosi**, l'inglobamento di una particella con gli pseudopodi (*Scienze naturali 2*, cap. 4), è l'arma principale di neutrofili e macrofagi: il batterio, chiuso in una vescicola, viene ucciso e digerito dagli enzimi dei lisosomi. I fagociti riconoscono i microrganismi grazie a recettori che legano molecole tipiche dei batteri, dei funghi o dei virus, assenti dalle nostre cellule.

Contro le cellule già infettate da un virus, e contro alcune cellule tumorali, agiscono le **cellule natural killer** (NK), linfociti dell'immunità innata. Le cellule sane espongono sulla membrana le molecole MHC di classe I, che descriverai nel prossimo paragrafo; molte cellule infettate o tumorali ne espongono meno. La cellula NK riconosce questa «carta d'identità» mancante e uccide la cellula anomala, perforandone la membrana e inducendone la morte programmata.

Nel plasma circolano le proteine del **complemento**, oltre trenta, prodotte soprattutto dal fegato. Quando una di loro incontra la superficie di un batterio (o un anticorpo legato al batterio) si attiva una reazione a cascata, in cui ogni proteina attiva la successiva. Il risultato è triplice: alcuni frammenti ricoprono il batterio e lo rendono più facile da fagocitare (**opsonizzazione**), altri richiamano i fagociti e alimentano l'infiammazione, altri ancora si inseriscono nella membrana del batterio e vi aprono un poro che lo fa scoppiare. Le cellule infettate da un virus, infine, liberano gli **interferoni**, proteine che avvertono le cellule vicine e le rendono meno adatte alla moltiplicazione del virus.

11.2.4 La febbre

Quando l'infezione si estende, i macrofagi liberano nel sangue sostanze che raggiungono l'ipotalamo e ne alzano il valore di riferimento della temperatura: il corpo produce e trattiene calore finché raggiunge il nuovo valore (*Scienze naturali 3*, cap. 14). Una febbre moderata rallenta molti patogeni e accelera le difese; una febbre molto alta va valutata dal medico.

11.3 L'immunità adattativa: antigeni e linfociti

11.3.1 Gli antigeni

Un **antigene** è una molecola riconosciuta in modo specifico dall'immunità adattativa: di solito una proteina o un polisaccaride della superficie di un batterio, di un virus o di una cellula estranea, ma anche una molecola del polline o del veleno di un'ape. Hai già incontrato gli antigeni dei globuli rossi, quelli dei gruppi sanguigni (vedi cap. 10). I linfociti e gli anticorpi non riconoscono la molecola intera, ma piccole porzioni della sua superficie, gli **epitopi** (o determinanti antigenici): una proteina grande ne ha molti, e contro ciascuno possono nascere anticorpi diversi.

11.3.2 Linfociti B e linfociti T

I protagonisti dell'immunità adattativa sono i linfociti, che si distinguono in due grandi famiglie. I **linfociti B** maturano nel midollo osseo e, una volta attivati, producono gli anticorpi. La lettera B ricorda la *borsa di Fabrizio*, l'organo degli uccelli in cui furono scoperti, che porta il nome dell'anatomista Girolamo Fabrici d'Acquapendente, professore a Padova; nei mammiferi, per una felice coincidenza, maturano nel midollo osseo, in inglese *bone marrow*. I **linfociti T** nascono nel midollo osseo e maturano nel timo; non producono anticorpi, ma coordinano la risposta (i T helper) o uccidono le cellule infettate (i T citotossici).

Ogni linfocita porta sulla membrana decine di migliaia di recettori per l'antigene, tutti identici fra loro: il recettore dei linfociti B (BCR) è un anticorpo ancorato alla membrana, quello dei linfociti T si chiama TCR. Tutti i recettori di un linfocita riconoscono lo stesso epitopo, mentre linfociti diversi hanno recettori diversi. Durante la maturazione, nei geni dei recettori alcuni segmenti di DNA vengono tagliati e ricombinati in modo casuale: così, prima ancora di incontrare un patogeno, il corpo dispone di milioni di linfociti diversi, ognuno pronto a riconoscere un epitopo, compresi quelli di molecole che l'organismo non ha mai incontrato.

11.3.3 La selezione clonale e la tolleranza

Se i recettori nascono a caso, come fa il corpo a rispondere proprio al patogeno che lo ha invaso? La risposta è la teoria della **selezione clonale**, proposta dall'australiano Frank Macfarlane Burnet nel 1957 (Figura 11.3). L'antigene non «istruisce» i linfociti: *sceglie* fra quelli già esistenti i pochi con il recettore adatto. Solo questi si attivano e si dividono ripetutamente, formando un **clone** di cellule identiche, con lo stesso recettore. Una parte del clone si differenzia in cellule effettrici, che combattono l'infezione; un'altra parte in **cellule della memoria**, che restano nel corpo per anni, a volte per tutta la vita.

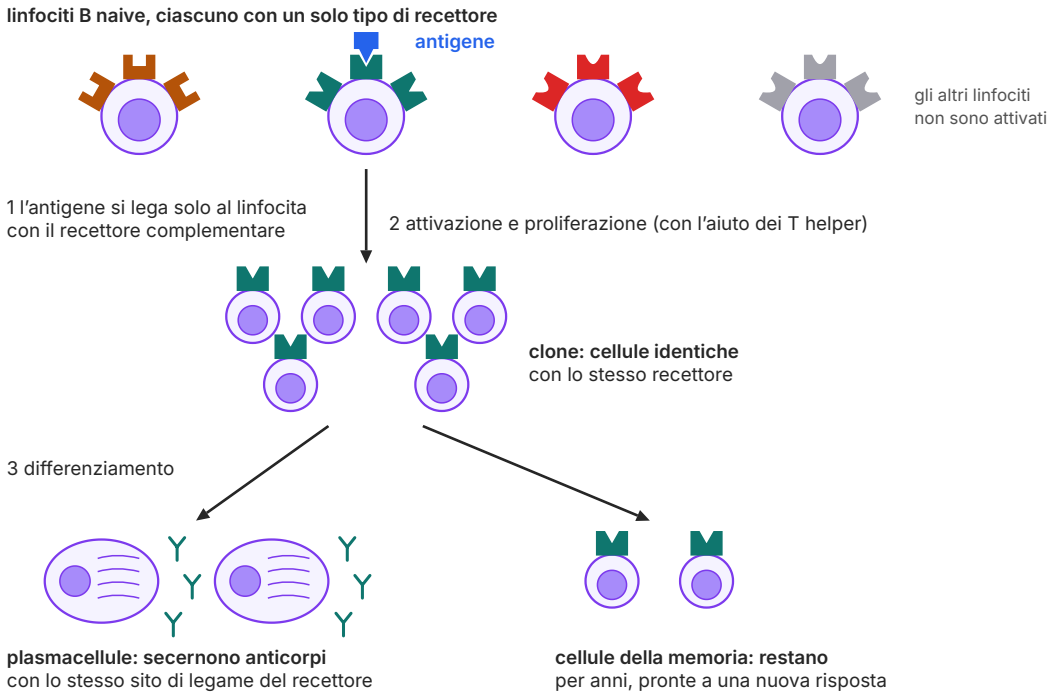


Figura 11.3 La selezione clonale dei linfociti B (schema non in scala). Fra molti linfociti, ognuno con recettori di un solo tipo, l'antigene si lega soltanto a quello con il recettore complementare (1). Il linfocita selezionato si attiva e prolifera formando un clone (2), che si differenzia in plasmacellule, che secernono anticorpi con lo stesso sito di legame del recettore, e in cellule della memoria (3).

Poiché i recettori si formano a caso, alcuni riconoscono inevitabilmente molecole del corpo stesso. Durante la maturazione nel midollo e nel timo, i linfociti che reagiscono fortemente con le molecole dell'organismo vengono eliminati o resi inattivi: è la **tolleranza immunitaria** verso il *self*, cioè verso ciò che appartiene all'organismo. Il sistema impara così a distinguere il *self* dal *non self*. Quando la tolleranza si rompe nascono le malattie autoimmuni (vedi l'ultimo paragrafo del capitolo).

11.3.4 L'MHC e la presentazione dell'antigene

Gli anticorpi e i linfociti B riconoscono gli antigeni così come sono, liberi nei liquidi o sulla superficie dei microrganismi. I linfociti T, invece, riconoscono soltanto frammenti di proteine, brevi peptidi, *esposti* sulla superficie di una cellula da speciali glicoproteine di membrana, le molecole del **complesso maggiore di istocompatibilità** (**MHC**; nell'uomo si chiamano anche HLA). Ne esistono due classi:

- le molecole **MHC di classe I** si trovano su quasi tutte le cellule nucleate ed espongono frammenti delle proteine prodotte dentro la cellula; se la cellula è infettata da un virus, alcuni frammenti sono virali, e la cellula lo segnala ai linfociti **T citotossici**;
- le molecole **MHC di classe II** si trovano solo sulle **cellule presentanti l'antigene** (**APC**: cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B), che inglobano i microrganismi, li digeriscono ed espongono i loro frammenti ai linfociti **T helper**.

Le cellule dendritiche, con i loro lunghi prolungamenti, catturano gli antigeni nei tessuti, migrano attraverso i vasi linfatici fino al linfonodo più vicino e lì li presentano ai linfociti T: sono il ponte fra l'immunità innata e quella adattativa. Le molecole MHC variano moltissimo da una persona all'altra, e solo i gemelli identici le hanno sempre uguali (fra due fratelli, che ereditano in blocco metà dei geni MHC da ciascun genitore, succede circa una volta su quattro; fra due estranei è rarissimo): per questo sono il principale ostacolo ai trapianti.

11.4 La risposta umorale e la risposta cellulo-mediata

11.4.1 Le plasmacellule e gli anticorpi

Un linfocita B il cui recettore ha legato l'antigene, e che riceve il segnale di un T helper, prolifera e si differenzia in **plasmacellule**: cellule più grandi, con un reticolo endoplasmatico ruvido molto esteso, che secernono anticorpi a ritmo elevato per alcuni giorni. La difesa affidata agli anticorpi sciolti nel plasma e nella linfa si chiama **risposta umorale**, dal latino *humor*, «liquido».

Un **anticorpo** (o *immunoglobulina*, Ig) è una glicoproteina a forma di Y formata da quattro catene polipeptidiche: due **catene pesanti** uguali e due **catene leggere** uguali, tenute insieme da **ponti disolfuro** fra cisteine (Figura 11.4). È un bell'esempio di struttura quaternaria (*Scienze naturali 3*, cap. 12). Le estremità dei due bracci della Y formano la **regione variabile**, diversa da un clone all'altro: le parti variabili di una catena pesante e di una leggera formano insieme un **sito di legame**, la «tasca» che si adatta a un epitopo come una chiave alla serratura. Ogni anticorpo a Y ha quindi **due siti di legame identici**. Il resto della molecola è la **regione costante**, uguale in tutti gli anticorpi della stessa classe: è la parte che i fagociti e il complemento riconoscono. Una zona flessibile, la cerniera, permette ai bracci di aprirsi e chiudersi.

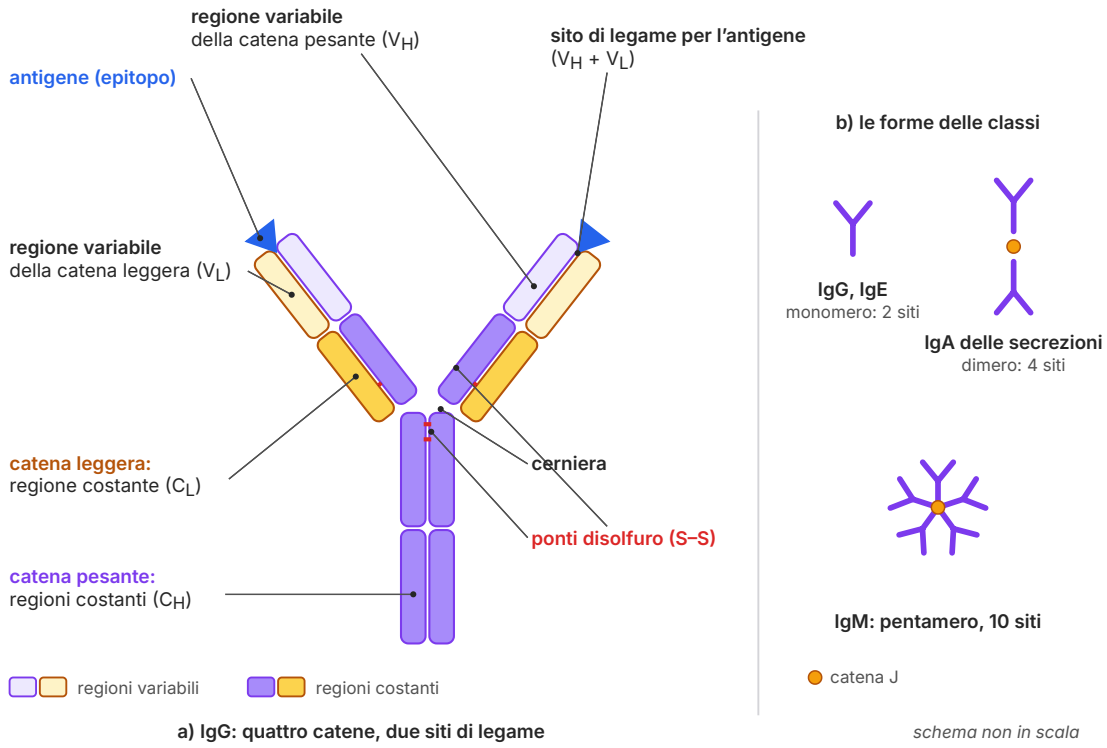


Figura 11.4 a) La struttura di un anticorpo IgG (schema non in scala): due catene pesanti (viola) e due catene leggere (gialle), unite da ponti disolfuro (rosso). Le regioni variabili delle due catene formano, all'estremità di ogni braccio, un sito di legame per l'antigene. b) Le classi IgG e IgE sono monomeri; l'IgA delle secrezioni è un dimero e l'IgM un pentamero, uniti da una catena J.

Esistono cinque classi di anticorpi, che differiscono per la regione costante delle catene pesanti; le quattro principali sono riassunte nella Tabella 11.1. La quinta, le IgD, si trova soprattutto come recettore sulla membrana dei linfociti B.

Tabella 11.1 Le principali classi di anticorpi.

Classe	Forma	Dove si trova	Un ruolo tipico
IgG	monomero	la più abbondante nel sangue e nei liquidi dei tessuti	domina la risposta secondaria; attraversa la placenta e protegge il feto e il neonato
IgM	pentamero	sangue	è la prima prodotta nella risposta primaria; con dieci siti agglutina con efficacia
IgA	monomero nel sangue, dimero nelle secrezioni	saliva, lacrime, muco, latte materno	protegge le mucose impedendo ai microrganismi di aderire
IgE	monomero	legata alla membrana dei mastociti	difesa dai vermi parassiti; responsabile delle allergie

Gli anticorpi raramente uccidono da soli; piuttosto «marcano» il bersaglio per le altre difese. Con la **neutralizzazione** coprono le molecole con cui un virus si attacca alle cellule, o una tossina batterica, e le rendono innocue. Con l'**agglutinazione**, grazie ai due (o dieci) siti di legame, legano più microrganismi insieme in ammassi, più facili da fagocitare. Con l'**opsonizzazione** ricoprono il microrganismo e lo segnalano ai fagociti, che hanno recettori per la regione costante. Infine, legati a un batterio, attivano il complemento.

11.4.2 La risposta cellulo-mediata

Gli anticorpi non entrano nelle cellule: un virus già dentro una cellula è fuori dalla loro portata. Contro le cellule infettate, e contro alcune cellule tumorali, agisce la **risposta cellulo-mediata**, affidata ai linfociti T (Figura 11.5). I **linfociti T helper**, che portano sulla membrana la proteina **CD4**, riconoscono un peptide esposto su una molecola MHC II da una APC; una volta attivati si moltiplicano e liberano **citochine**, proteine di segnale che stimolano i linfociti B a produrre anticorpi, attivano i linfociti T citotossici e potenziano i macrofagi. Sono il centro di coordinamento di quasi tutta la risposta adattativa.

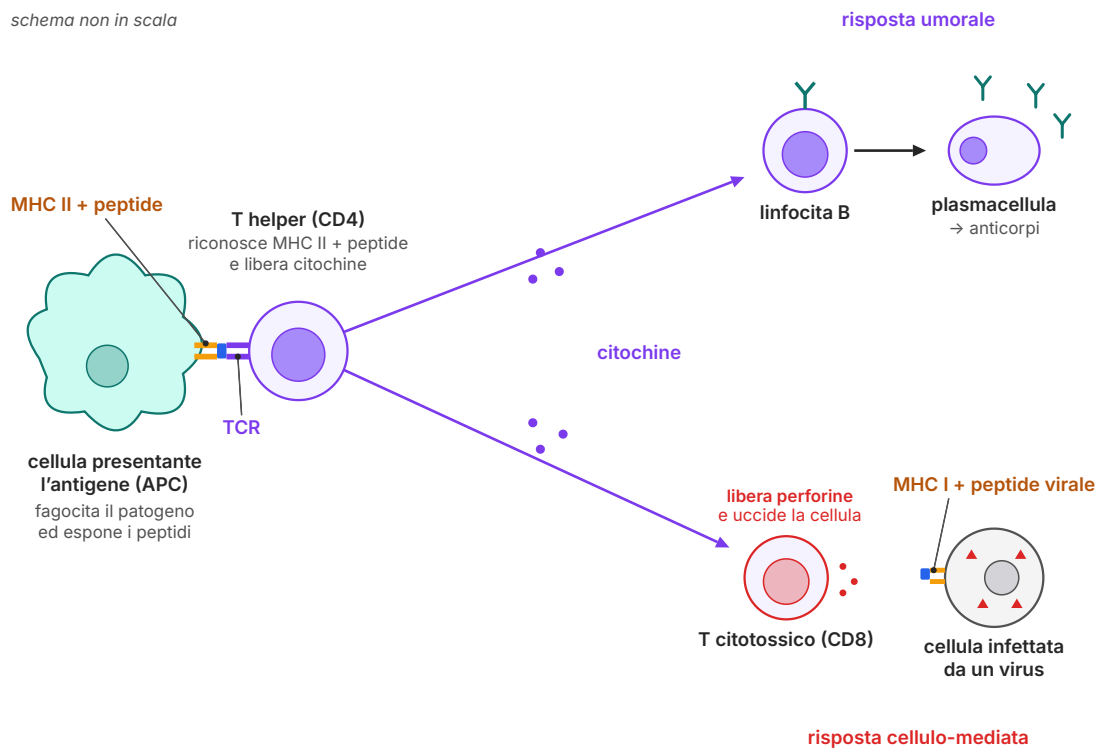


Figura 11.5 La cooperazione fra le cellule della risposta adattativa (schema non in scala). Una cellula presentante l'antigene espone un peptide del patogeno su una molecola MHC II; il linfocita T helper (CD4) lo riconosce con il suo TCR e libera citochine, che attivano il linfocita B (risposta umorale: plasmacellule e anticorpi) e il linfocita T citotossico (CD8), che uccide le cellule infettate che espongono il peptide virale su MHC I (risposta cellulo-mediata).

I **linfociti T citotossici**, con la proteina **CD8**, riconoscono un peptide estraneo esposto su una molecola MHC I. Attivati con l'aiuto dei T helper, formano un clone che percorre il corpo e uccide ogni cellula che espone lo stesso peptide: liberano proteine, le perforine, che aprono pori nella membrana, ed enzimi che entrano nella cellula e ne avviano la morte programmata. Il virus perde così le «fabbriche» in cui si moltiplica.

ERRORE FREQUENTE

«Gli anticorpi sono prodotti dai linfociti T». No: gli anticorpi sono prodotti dalle plasmacellule, che derivano dai linfociti B. I linfociti T helper sono però necessari perché la maggior parte dei linfociti B si attivi, e i T citotossici uccidono le cellule infettate senza produrre anticorpi.

11.4.3 La memoria: risposta primaria e secondaria

Al primo contatto con un antigene la **risposta primaria** parte lentamente: devono passare alcuni giorni perché i pochi linfociti adatti vengano selezionati e formino un clone (Figura 11.6). Compaiono prima le IgM, poi le IgG, e la concentrazione degli anticorpi raggiunge il massimo dopo una o due settimane; intanto i sintomi della malattia possono manifestarsi. Quando l'infezione è vinta, le plasmacellule muoiono quasi tutte, ma le cellule della memoria restano.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto cresce un clone?

Problema. In un modello semplificato, un linfocita B selezionato dall'antigene si divide ogni 12 ore per 4 giorni. Quante cellule formano il clone alla fine? Se tre quarti diventano plasmacellule, quante sono le cellule della memoria?

Soluzione. In 4 giorni ci sono $4 \times 24\ \text{h} / 12\ \text{h} = 8$ divisioni. A ogni divisione il numero di cellule raddoppia: $2^8 = 256$ cellule. Le plasmacellule sono $256 \times 3/4 = 192$, le cellule della memoria $256 - 192 = 64$.

Commento. Da una sola cellula se ne ottengono centinaia in pochi giorni, e una risposta vera coinvolge molti linfociti diversi, uno per ogni epitopo riconosciuto. Il tempo necessario a questa moltiplicazione spiega la latenza della risposta primaria.

A un secondo contatto con lo stesso antigene, i linfociti della memoria, molto più numerosi dei linfociti originari e più pronti ad attivarsi, producono una **risposta secondaria**: più rapida, con una latenza di pochi giorni, più intensa, con concentrazioni di anticorpi anche cento volte maggiori, e più duratura, fatta soprattutto di IgG che legano l'antigene con maggiore forza. Spesso il patogeno viene eliminato prima che compaia qualunque sintomo: per questo, dopo il morbillo o la varicella, di solito non ci si ammala una seconda volta. È questa memoria che i vaccini sfruttano.

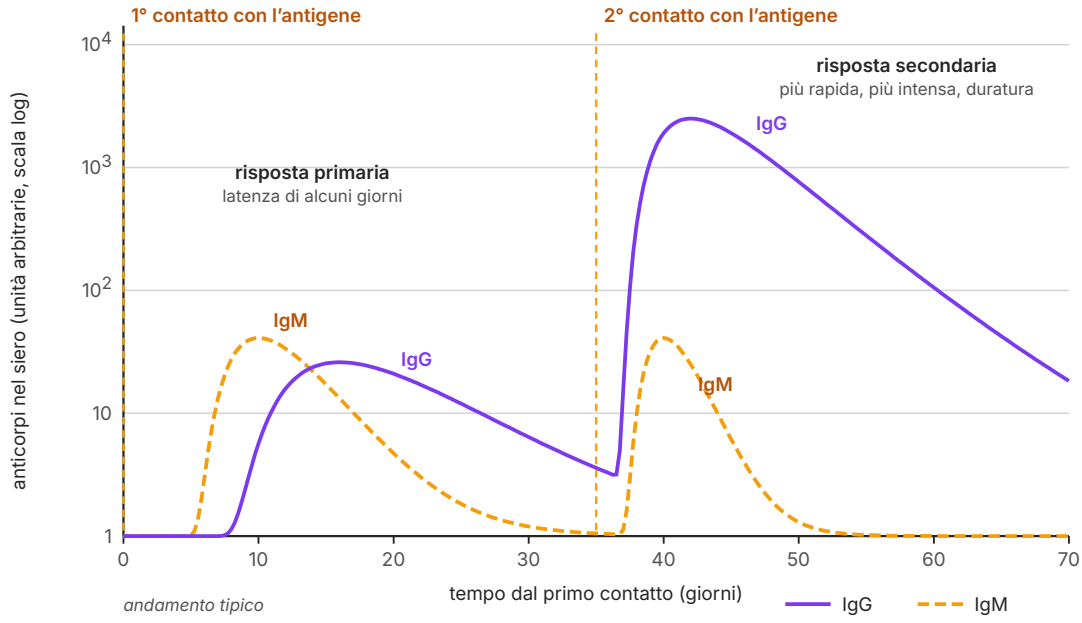


Figura 11.6 Le risposte primaria e secondaria a uno stesso antigene (andamento tipico, unità arbitrarie, scala logaritmica in ordinata). Nella risposta primaria compaiono dopo alcuni giorni prima le IgM e poi le IgG; dopo il secondo contatto le IgG compaiono prima, raggiungono concentrazioni circa cento volte maggiori e restano alte più a lungo.

11.5 L'immunità acquisita e i vaccini

11.5.1 Attiva o passiva, naturale o artificiale

Si dice **immunità attiva** quella in cui è il corpo stesso a produrre anticorpi e cellule della memoria, dopo aver incontrato l'antigene; dura a lungo, anche tutta la vita. Nell'**immunità passiva** la persona riceve anticorpi già pronti, prodotti da un altro organismo: la protezione è immediata ma temporanea, perché gli anticorpi vengono demoliti in qualche settimana o mese e non si formano cellule della memoria. Entrambe possono essere *naturali* o *artificiali* (Tabella 11.2).

Tabella 11.2 I quattro tipi di immunità acquisita.

	Naturale	Artificiale
Attiva	dopo una malattia o un'infezione senza sintomi	dopo una vaccinazione
Passiva	IgG che attraversano la placenta; IgA del latte materno (vedi cap. 15)	iniezione di anticorpi già pronti (immunoglobuline), per esempio contro il tetano dopo una ferita a rischio, o contro il veleno di un serpente

11.5.2 Da Jenner ai vaccini a mRNA

Un **vaccino** è un preparato che contiene un antigene di un patogeno, o le istruzioni per produrlo, in una forma che non può causare la malattia, ma che basta a provocare una risposta primaria e a lasciare cellule della memoria. Quando il vero patogeno arriva, trova pronta una risposta secondaria.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Edward Jenner e il vaiolo

Nel Settecento il vaiolo era una delle malattie più temute d'Europa: uccideva una parte importante dei malati e lasciava cicatrici sul volto di molti sopravvissuti. Era nota la pratica della *variolizzazione*, arrivata in Inghilterra dall'Oriente: si inoculava a una persona sana un po' di materiale preso dalle pustole di un malato lieve, sperando in una forma attenuata, ma il rischio di una malattia grave e di contagio era reale. Edward Jenner, medico di campagna nel Gloucestershire, raccolse un'osservazione diffusa fra gli allevatori: le mungitrici che avevano preso il vaiolo bovino, una malattia lieve trasmessa dalle mucche, non si ammalavano di vaiolo.

Nel 1796 Jenner inoculò al piccolo James Phipps materiale preso dalla pustola di vaiolo bovino di una mungitrice, e qualche settimana più tardi gli inoculò materiale di vaiolo umano: il bambino non si ammalò. L'esperimento, che oggi non supererebbe nessun comitato etico, aprì la strada alla vaccinazione. Quasi un secolo dopo Louis Pasteur ottenne in laboratorio microrganismi attenuati e nel 1885 usò un vaccino contro la rabbia su un ragazzo morso da un cane. Grazie a una campagna mondiale di vaccinazione, nel 1980 l'Organizzazione mondiale della sanità dichiarò il vaiolo eradicato: la prima malattia umana scomparsa per mano dell'uomo. È un esempio della nuova fiducia nell'esperimento che studi in Storia e in Filosofia per il Settecento.

Oggi esistono vaccini di diversi tipi, che differiscono per ciò che contengono:

- **vaccini vivi attenuati**: microrganismi vivi indeboliti, che si moltiplicano poco e non causano la malattia nelle persone sane (morbillo, parotite, rosolia, varicella); danno una protezione forte e duratura, ma non si usano in chi ha un sistema immunitario indebolito e in gravidanza;

- **vaccini inattivati**: microrganismi interi uccisi con il calore o con sostanze chimiche (per esempio il vaccino antipolio iniettabile, l'epatite A); spesso richiedono più dosi e richiami;
- **vaccini a subunità**: solo alcune molecole del patogeno, spesso prodotte da cellule geneticamente modificate (epatite B, papillomavirus, pertosse acellulare);
- **anatossine** (o tossoidi): tossine batteriche rese innocue, che insegnano a neutralizzare la tossina (tetano, difterite);
- **vaccini a mRNA**: un mRNA, protetto da una goccia di lipidi, che porta alle cellule le istruzioni per produrre per un breve tempo una proteina del virus, come la proteina *spike* del coronavirus responsabile della COVID-19. Le cellule la espongono e il sistema immunitario impara a riconoscerla; l'mRNA non entra nel nucleo, non modifica il DNA e viene demolito in pochi giorni. Le modifiche chimiche dell'mRNA che hanno reso possibili questi vaccini sono valse il premio Nobel per la medicina 2023 a Katalin Karikó e Drew Weissman.

ERRORE FREQUENTE

«Il vaccino contiene la malattia». Un vaccino contiene un antigene, o le istruzioni per produrlo, non la malattia: i vaccini inattivati, a subunità, le anatossine e quelli a mRNA non possono in alcun modo causare l'infezione, e quelli attenuati non la causano nelle persone con un sistema immunitario normale. Dopo la vaccinazione possono comparire febbre lieve o dolore nel punto dell'iniezione: sono segni della risposta immunitaria, non della malattia.

11.5.3 L'immunità di gregge

Un vaccino protegge chi lo riceve, ma anche chi gli sta intorno: se molte persone sono immuni, il patogeno fatica a passare da un ospite all'altro e la catena dei contagi si spezza. È l'**immunità di gregge** (o di comunità), che protegge anche chi non può essere vaccinato: i neonati troppo piccoli, le persone in chemioterapia o con un'immunodeficienza. Per descriverla si usa il **numero di riproduzione di base**, R_0: il numero medio di persone che un malato contagia in una popolazione in cui nessuno è immune. Se una frazione p della popolazione è immune, ogni malato contagia in media $R_0(1 - p)$ persone, e l'epidemia si spegne quando questo numero scende sotto 1. Si ricava così una soglia teorica, valida per un modello semplificato in cui le persone si incontrano a caso.

IN SINTESI

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$$

p_c è la frazione minima di persone immuni (soglia dell'immunità di gregge, nel modello); R_0 il numero di riproduzione di base. Con un vaccino di efficacia E (frazione dei vaccinati che diventa immune), la copertura vaccinale minima è p_c/E.

ESEMPIO SVOLTO

La soglia dell'immunità di gregge

Problema. Una malattia ha, in un modello, $R_0 = 4$. a) Quale frazione della popolazione deve essere immune perché l'epidemia non si diffonda? b) Se il vaccino ha un'efficacia del 95 %, quale percentuale della popolazione si deve vaccinare?

Soluzione. a) $p_c = 1 - 1/4 = 0{,}75$, cioè il 75 %. Infatti, se tre persone su quattro sono immuni, ogni malato contagia in media $4 \times 0{,}25 = 1$ persona: l'epidemia non cresce più. b) Solo il 95 % dei vaccinati diventa immune, quindi la copertura deve essere $0{,}75 / 0{,}95 = 0{,}789$, cioè circa il 79 %.

Commento. Più una malattia è contagiosa, più alta è la soglia: con $R_0 = 10$ servirebbe il 90 % di immuni. Nella realtà le persone non si incontrano a caso: gruppi poco vaccinati possono avere focolai anche quando la media nazionale supera la soglia.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · I vaccini e la fiducia nei dati. In Italia, dal 2017 (decreto-legge n. 73, convertito dalla legge 31 luglio 2017, n. 119), dieci vaccinazioni sono obbligatorie per i minori da 0 a 16 anni; altre sono raccomandate e offerte gratuitamente secondo il calendario del Piano nazionale. Ogni vaccino, prima di essere autorizzato, viene sperimentato su migliaia di volontari, e dopo l'autorizzazione gli effetti indesiderati vengono sorvegliati di continuo; quelli gravi sono rari. L'idea che il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia causi l'autismo nacque da uno studio pubblicato nel 1998 su dodici bambini, che si rivelò fraudolento e fu ritirato dalla rivista *The Lancet* nel 2010; il suo autore fu radiato dall'ordine dei medici britannico, e grandi studi successivi su milioni di bambini non hanno trovato alcun legame. Per le domande sulla propria situazione il riferimento è il medico o il servizio vaccinale della ASL.

11.6 Quando il sistema immunitario sbaglia

11.6.1 Le allergie

Un'**allergia** è una risposta immunitaria eccessiva contro una sostanza di per sé innocua, l'*allergene*: pollini, acari della polvere, peli di animali, alcuni alimenti, il veleno degli imenotteri, alcuni farmaci. Al primo contatto il corpo si *sensibilizza*: produce IgE contro l'allergene, che si legano alla membrana dei mastociti senza dare sintomi. Ai contatti successivi l'allergene lega le IgE sui mastociti, che liberano in pochi minuti istamina e altre sostanze: starnuti e naso che cola, occhi arrossati, orticaria, oppure, nell'asma, il restringimento dei bronchi (vedi cap. 9).

La forma più grave è lo **shock anafilattico**: la liberazione di istamina in tutto il corpo dilata i vasi, fa crollare la pressione arteriosa e può chiudere le vie aeree in pochi minuti. È un'emer-

genza: si chiama il 112, e le persone che sanno di essere a rischio portano con sé un autoiniettore di adrenalina, prescritto dal medico, che chi è vicino deve saper riconoscere.

ERRORE FREQUENTE

«Un'allergia è una malattia autoimmune». No: nell'allergia la risposta è diretta contro una sostanza esterna e innocua (l'allergene) ed è mediata soprattutto dalle IgE; nella malattia autoimmune la risposta è diretta contro le molecole e le cellule del corpo stesso, perché la tolleranza si è rotta.

11.6.2 Le malattie autoimmuni

Nelle **malattie autoimmuni** linfociti e anticorpi attaccano tessuti del proprio organismo. Nel **diabete di tipo 1** i linfociti T distruggono le cellule del pancreas che producono l'insulina (vedi cap. 13): non dipende dall'alimentazione. Nella **celiachia** il glutine del frumento, dell'orzo e della segale scatena, in persone predisposte, una risposta immunitaria che danneggia i villi dell'intestino (vedi cap. 8); l'unica terapia è una dieta senza glutine per tutta la vita. Nella **sclerosi multipla** viene danneggiata la guaina mielinica delle fibre nervose del sistema nervoso centrale (vedi cap. 14).

11.6.3 Le immunodeficienze e l'AIDS

Nelle immunodeficienze una parte del sistema immunitario manca o non funziona: alcune sono congenite e rare, altre acquisite, dovute per esempio a farmaci che deprimono il sistema immunitario o a un'infezione. La più nota è l'**AIDS** (sindrome da immunodeficienza acquisita), causata dall'**HIV**, il retrovirus che hai studiato lo scorso anno (*Scienze naturali 3*, cap. 13). L'HIV infetta soprattutto i linfociti T helper, che portano il recettore CD4, e senza terapia li distrugge lentamente, nel corso di anni. Poiché i T helper coordinano quasi tutta la risposta adattativa, quando il loro numero scende sotto una soglia (circa 200 per microlitro di sangue) l'organismo non riesce più a difendersi da infezioni opportunistiche e da alcuni tumori che in una persona sana sarebbero controllati.

L'HIV si trasmette solo attraverso alcuni liquidi biologici: con i rapporti sessuali non protetti, con il sangue (per esempio scambiando siringhe) e dalla madre al figlio durante la gravidanza, il parto o l'allattamento. Non si trasmette con una stretta di mano, un bacio, le stoviglie, i servizi igienici o le punture di zanzara. Il preservativo protegge dalla trasmissione sessuale; il test, gratuito e riservato nelle strutture pubbliche (in molte anche anonimo), permette di sapere se si è infettati. Non esiste ancora un vaccino, ma la terapia antiretrovirale, seguita per tutta la vita, blocca la moltiplicazione del virus: permette una vita lunga e, quando il virus nel sangue non è più rilevabile, impedisce la trasmissione sessuale.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Prevenire le infezioni sessualmente trasmesse. Oltre all'HIV, si trasmettono con i rapporti sessuali il papillomavirus (HPV), l'epatite B, la sifilide, la clamidia e la gonorrea. Contro HPV ed epatite B esistono vaccini: in Italia quello contro l'epatite B fa parte delle vaccinazioni del primo anno di vita, quello contro l'HPV è offerto gratuitamente a ragazze e ragazzi dagli 11–12 anni; il preservativo riduce molto il rischio di tutte. I consultori familiari e i centri per le infezioni sessualmente trasmesse offrono informazioni, test e visite in modo riservato, anche ai minorenni.

11.6.4 I trapianti e gli antibiotici

Un organo trapiantato porta sulle sue cellule molecole MHC diverse da quelle del ricevente: i linfociti T le riconoscono come estranee e attaccano l'organo, che va incontro a **rigetto**. Per ridurre il rischio si cercano donatori con MHC il più possibile simili e il ricevente assume per tutta la vita farmaci immunosoppressori, che però lo rendono più esposto alle infezioni.

Infine, una regola che vale per tutti: gli antibiotici colpiscono strutture e processi tipici dei batteri, come la parete o i ribosomi batterici, che i virus non hanno. Contro raffreddore e influenza, malattie virali, sono inutili, e usarli senza necessità favorisce la diffusione dei batteri resistenti (*Scienze naturali 3*, cap. 13). Si assumono solo quando li prescrive il medico, alla dose e per la durata indicate.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Un'epidemia in classe

Obiettivo. Simulare la diffusione di un'infezione per contatto e ricostruire, dai dati, il «paziente zero».

Materiale. Un bicchiere di plastica numerato per ogni studente, preparato dall'insegnante con circa 20 mL di acqua distillata; in un solo bicchiere, scelto a caso e noto solo all'insegnante, c'è invece una soluzione diluita di idrossido di sodio (per esempio 0,05 M), che ha lo stesso aspetto dell'acqua. Una pipetta Pasteur per bicchiere; soluzione di fenolftaleina in contagocce, a disposizione dell'insegnante; occhiali e guanti; una tabella alla lavagna.

Procedimento. 1) Gli studenti si dividono a coppie: in ogni coppia uno dei due, con la pipetta, travasa metà del proprio liquido nel suo bicchiere; il compagno mescola e restituisce lo stesso volume. 2) Ognuno annota il numero del compagno; si ripete per tre turni, con compagni diversi. 3) Alla fine l'insegnante aggiunge in ogni bicchiere una goccia di fenolftaleina: il liquido diventa rosa se è basico, cioè se è stato «contagiato». 4) Con la tabella dei contatti, la classe cerca di ricostruire quale bicchiere era infetto all'inizio.

Sicurezza. L'idrossido di sodio, anche diluito, irrita gli occhi e la pelle: occhiali e guanti per tutta l'attività, nessun liquido va assaggiato o annusato da vicino, e gli schizzi si lavano subito con molta acqua. La soluzione di fenolftaleina contiene alcol: niente fiamme vicine. Alla fine i liquidi, molto diluiti, si gettano nel lavandino con abbondante acqua corrente, secondo le indicazioni dell'insegnante, e ci si lava le mani.

Risultato atteso. Dopo tre turni i bicchieri rosa sono al massimo $2^3 = 8$, di solito meno, perché alcuni scambi avvengono fra due bicchieri già contagiati. Spesso i dati permettono di ridurre i possibili pazienti zero a due candidati, e non a uno solo: anche gli epidemiologi lavorano con informazioni incomplete.

Domande. 1) Perché due bicchieri che si sono scambiati il liquido nel primo turno non si possono distinguere? 2) Come si potrebbe simulare uno studente vaccinato? 3) In che cosa il modello differisce da una vera epidemia (tempo di incubazione, guarigione, contatti non casuali)?

SINTESI

- Il **sistema linfatico** raccoglie il liquido interstiziale che non rientra nei capillari (circa 3 L al giorno) e lo riporta alle vene attraverso il **dotto toracico** e il dotto linfatico destro; trasporta i lipidi assorbiti nell'intestino; il suo mancato drenaggio causa **edema**.
- Gli **organi linfatici primari** (midollo osseo rosso e timo) producono e fanno maturare i linfociti; nei secondari (linfonodi, milza, tonsille, MALT) i linfociti incontrano gli antigeni.
- L'**immunità innata** è pronta, rapida e aspecifica: barriere, infiammazione, fagociti, cellule NK, complemento, interferoni, febbre.
- L'**infiammazione** (rossore, calore, gonfiore, dolore) nasce dall'istamina, che dilata i vasi e li rende permeabili, e richiama neutrofili e macrofagi.
- L'**immunità adattativa** è specifica e ha memoria; la attuano i **linfociti B** (midollo osseo) e i **linfociti T** (timo), ciascuno con recettori per un solo epitopo.
- Per la **selezione clonale** l'antigene sceglie i linfociti già dotati del recettore adatto, che proliferano in un clone di cellule effettrici e della memoria; la **tolleranza** elimina i linfociti diretti contro il *self*.
- I linfociti T riconoscono solo peptidi esposti da molecole **MHC**: MHC I ai T citotossici (CD8), MHC II, sulle APC, ai T helper (CD4).
- Le **plasmacellule** secernono **anticorpi**: quattro catene, regioni variabili che formano due siti di legame, regione costante; IgG, IgM, IgA, IgE; neutralizzano, agglutinano, opsonizzano, attivano il complemento.
- I T helper coordinano la risposta con le citochine; i T citotossici uccidono le cellule infettate.
- La **risposta secondaria** è più rapida, intensa e duratura della primaria grazie alle cellule della memoria.
- L'immunità acquisita è **attiva** o **passiva**, naturale o artificiale; i **vaccini** (attenuati, inattivati, a subunità, anatossine, a mRNA) inducono immunità attiva; l'**immunità di gregge** richiede, nel modello, una frazione di immuni $1 - 1/R_0$.
- Allergie (IgE contro sostanze innocue), malattie autoimmuni (contro il *self*), immunodeficienze (AIDS: l'HIV distrugge i T CD4) e rigetto dei trapianti sono risposte eccessive, sbagliate o insufficienti; gli antibiotici non agiscono sui virus.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Il dotto toracico sbocca:
   - **A.** nella vena cava inferiore
   - **B.** nell'atrio destro del cuore
   - **C.** alla confluenza fra la vena giugulare interna e la vena succlavia di sinistra
   - **D.** nella vena porta epatica

2. ● Sono organi linfatici primari:
   - **A.** la milza e i linfonodi
   - **B.** il midollo osseo rosso e il timo
   - **C.** le tonsille e l'appendice
   - **D.** il timo e la milza

3. ● Quale delle seguenti NON fa parte delle barriere dell'immunità innata?
   - **A.** il lisozima delle lacrime
   - **B.** l'acidità del succo gastrico
   - **C.** le IgG prodotte dopo una vaccinazione
   - **D.** lo strato corneo dell'epidermide

4. ●● Le cellule natural killer:
   - **A.** producono anticorpi
   - **B.** uccidono cellule infettate da virus o tumorali che espongono poche molecole MHC I
   - **C.** presentano l'antigene ai linfociti T helper
   - **D.** maturano nel timo come i linfociti T

5. ● Gli anticorpi sono prodotti:
   - **A.** dai linfociti T citotossici
   - **B.** dai macrofagi
   - **C.** dai mastociti
   - **D.** dalle plasmacellule, che derivano dai linfociti B

6. ●● Le molecole MHC di classe II:
   - **A.** si trovano sulle cellule presentanti l'antigene ed espongono peptidi ai T helper CD4
   - **B.** si trovano su tutte le cellule nucleate ed espongono peptidi ai T citotossici
   - **C.** legano l'istamina liberata dai mastociti
   - **D.** sono anticorpi della membrana dei linfociti B

7. ●● Rispetto alla risposta primaria, la risposta secondaria allo stesso antigene ha:
   A. latenza più lunga e soprattutto IgM
   B. la stessa latenza e la stessa intensità
   C. latenza più breve e una concentrazione molto maggiore di anticorpi, soprattutto IgG
   D. nessuna produzione di anticorpi, perché agiscono solo i linfociti T

8. ● Un neonato che riceve anticorpi IgA con il latte materno acquisisce un'immunità:
   A. attiva naturale
   B. attiva artificiale
   C. passiva artificiale
   D. passiva naturale

9. ●●● In una persona allergica al polline, i sintomi compaiono pochi minuti dopo l'esposizione perché:
   A. il polline si lega alle IgE già fissate sui mastociti, che liberano istamina
   B. i linfociti T citotossici distruggono le cellule della mucosa nasale
   C. il polline attiva una risposta primaria con produzione di IgM
   D. i neutrofili fagocitano il polline e producono febbre

Vero o falso

10. ● La linfa scorre in un circuito chiuso, spinta dal cuore come il sangue.

11. ● Gli antibiotici sono efficaci contro le infezioni virali, come l'influenza.

12. ●● Tutti i recettori per l'antigene di uno stesso linfocita B riconoscono lo stesso epitopo.

13. ●● Un vaccino a mRNA modifica il DNA delle cellule in cui entra.

14. ●● I linfociti T, come gli anticorpi, riconoscono gli antigeni liberi nel sangue.

15. ● Nella febbre l'ipotalamo alza il valore di riferimento della temperatura corporea.

Applicare

16. ● In una persona filtrano dai capillari circa 20 L di liquido al giorno, e l'85 % di questo volume rientra nei capillari sanguigni. a) Quanti litri al giorno tornano al sangue con la linfa? b) Quanti millilitri all'ora, in media?

17. ● Classifica il tipo di immunità (attiva o passiva, naturale o artificiale): a) chi è guarito dal morbillo; b) chi ha ricevuto il vaccino antitetanico; c) chi, dopo una ferita a rischio, riceve un'iniezione di immunoglobuline antitetaniche; d) un feto che riceve IgG attraverso la placenta.

18. ●● In un modello, calcola la soglia dell'immunità di gregge per due malattie con $R_0 = 5$ e $R_0 = 2{,}5$. Quale delle due è più difficile da fermare con la vaccinazione?

19. ●●● Una malattia ha, in un modello, $R_0 = 6$, e il vaccino ha un'efficacia del 90 %. a) Calcola la soglia dell'immunità di gregge. b) Quale copertura vaccinale minima serve? c) Se la copertura è dell'85 %, quale frazione della popolazione è immune grazie al vaccino? Si raggiunge la soglia?

20. ●● Conta i siti di legame per l'antigene presenti, in tutto, in un campione che contiene 3 molecole di IgG, 2 molecole di IgA dimerica e 1 molecola di IgM pentamerica.

21. ●●● In un modello, un linfocita T selezionato dall'antigene si divide ogni 8 ore per 3 giorni. a) Quante cellule formano il clone? b) Se tre quarti diventano cellule effettrici, quante sono le cellule della memoria?

22. ●●● Nell'esperienza «Un'epidemia in classe» partecipano 24 studenti e uno solo è contagiato all'inizio. Supponendo che in ogni turno ogni contagiato scambi il liquido con un compagno non ancora contagiato, quanti turni servono, come minimo, per contagiare tutta la classe?

Leggere dati e figure

23. ●● Osserva la Figura 11.6. a) Dopo quanti giorni circa compaiono le IgM nella risposta primaria? b) Quale classe domina la risposta secondaria? c) Di quante volte circa il massimo delle IgG nella risposta secondaria supera quello della primaria? d) Perché si usa una scala logaritmica in ordinata?

Tabella 11.3 Assorbanza misurata in un test di tipo ELISA (dati di esempio).

Campione	Assorbanza
controllo positivo	1,25
controllo negativo	0,08
A	0,92
B	0,12
C	0,31
D	0,10
E	0,64

24. ●● Un test di tipo ELISA misura l'assorbanza di campioni di siero: più il colore è intenso, più anticorpi contro un certo virus sono presenti (dati di esempio, Tabella 11.3). Il valore soglia è 0,30: i campioni sopra la soglia sono positivi. a) Quali campioni sono positivi? b) A che cosa servono i due controlli? c) Quale campione conviene ripetere, e perché?

25. ● Osserva la Figura 11.1. a) Perché la milza è disegnata alla destra di chi guarda? b) Da quale lato del corpo sbocca il dotto toracico? c) Quali gruppi di linfonodi drenano la linfa degli arti superiori e di quelli inferiori?

26. ●●● Osserva la Figura 11.4. a) Quale regione differisce fra gli anticorpi prodotti da cloni diversi? b) Perché un'IgG può legare insieme due batteri e un'IgM molti di più? c) Fra quali catene si trovano i ponti disolfuro?

Indagare e argomentare

27. ●● Progetta un esperimento controllato per verificare se lavarsi le mani con acqua e sapone riduce i batteri sulla pelle, usando piastre di terreno di coltura su cui si appoggiano i polpastrelli. Indica ipotesi, variabile indipendente e dipendente, controllo, variabili da tenere costanti e regole di sicurezza.

28. ●●● Il vaccino contro il morbillo protegge per molti anni, mentre quello contro l'influenza va ripetuto ogni anno. Spiega la differenza usando i concetti di epitopo, cellula della memoria e mutazione (ripensa al cap. 13 di *Scienze naturali 3*).

29. ●●● Un compagno sostiene che «i vaccini causano l'autismo e comunque, se tutti gli altri sono vaccinati, io non ne ho bisogno». Rispondi con argomenti scientifici e storici, usando l'immunità di gregge e le persone che non possono essere vaccinate.

PER APPROFONDIRE

- [JAN] C. A. Janeway et al., *Immunobiology*: il testo di riferimento sull'immunologia, dall'immunità innata ai vaccini, con schemi chiari dei meccanismi cellulari.
- [TOR] G. J. Tortora, B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*: il capitolo sul sistema linfatico e sull'immunità, per l'anatomia dei vasi e degli organi linfatici.
- [SIL] D. U. Silverthorn, *Human Physiology*: il capitolo sul sistema immunitario, con le allergie, l'autoimmunità e l'HIV.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: il capitolo sul sistema immunitario, a un livello introduttivo.

Glossario del capitolo

Allergia
Risposta immunitaria eccessiva, mediata dalle IgE, contro una sostanza innocua (allergene).

Anticorpo
Glicoproteina a Y (immunoglobulina) di due catene pesanti e due leggere, con due siti di legame per un epitopo; classi IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.

Antigene
Molecola riconosciuta in modo specifico dai linfociti e dagli anticorpi.

Cellula della memoria
Linfocita a vita lunga, prodotto durante una risposta, che garantisce una risposta secondaria rapida allo stesso antigene.

Complemento
Insieme di proteine del plasma che, attivate a cascata, opsonizzano i microrganismi, alimentano l'infiammazione e ne forano la membrana.

Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)
Glicoproteine di membrana che espongono peptidi ai linfociti T: classe I su quasi tutte le cellule nucleate, classe II sulle cellule presentanti l'antigene.

Dotto toracico
Il vaso linfatico più grande: dalla cisterna del chilo sale nel torace e sbocca alla confluenza fra giugulare interna e succlavia sinistra.

Edema
Accumulo di liquido nei tessuti, quando il liquido che esce dai capillari supera quello drenato.

Epitopo
Piccola porzione di un antigene a cui si lega un singolo anticorpo o recettore.

Immunità adattativa
Difesa specifica dei linfociti B e T, che riconosce singoli antigeni, si sviluppa in giorni e ha memoria.

Immunità di gregge
Protezione di una popolazione, anche dei non immuni, quando la frazione di immuni supera la soglia $1 - 1/R_0$ (nel modello).

Immunità innata
Difesa presente dalla nascita, rapida e aspecifica: barriere, infiammazione, fagociti, cellule NK, complemento, interferoni.

Infiammazione
Risposta locale a un danno o a un'infezione: vasodilatazione e aumento della permeabilità dei capillari, richiamo dei fagociti; rossore, calore, gonfiore, dolore.

Linfa
Liquido chiaro che scorre nei vasi linfatici: liquido interstiziale raccolto dai capillari linfatici, con linfociti; torna al sangue nelle vene alla base del collo.

Linfonodo
Piccolo organo linfatico secondario lungo i vasi linfatici, in cui macrofagi e linfociti controllano la linfa.

Liquido interstiziale
Liquido che filtra dai capillari sanguigni e bagna le cellule dei tessuti.

Malattia autoimmune
Malattia in cui il sistema immunitario attacca molecole e tessuti dell'organismo stesso.

Plasmacellula
Cellula derivata da un linfocita B attivato, specializzata nella secrezione di anticorpi.

Selezione clonale
Attivazione e proliferazione dei soli linfociti il cui recettore riconosce l'antigene, che formano un clone di cellule identiche (Burnet, 1957).

Vaccino
Preparato con un antigene innocuo di un patogeno, o le istruzioni per produrlo, che induce un'immunità attiva con memoria.

Soluzioni

1. C. Il dotto toracico sbocca nella confluenza fra giugulare interna e succlavia di sinistra; il dotto linfatico destro in quella di destra.

2. B. Nel midollo osseo rosso maturano i linfociti B, nel timo i linfociti T; milza, linfonodi, tonsille e appendice sono organi secondari.

3. C. Le IgG sono prodotte dall'immunità adattativa; lisozima, acidità gastrica e strato corneo sono barriere innate.

4. B. Le cellule NK riconoscono la carenza di MHC I e uccidono la cellula; non producono anticorpi e non presentano l'antigene.

5. D. Le plasmacellule, linfociti B differenziati, secernono gli anticorpi.

6. A. MHC II sulle APC (cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B) → T helper CD4; la B descrive le MHC I.

7. C. Le cellule della memoria rendono la risposta secondaria più rapida, più intensa e fatta soprattutto di IgG.

8. D. Riceve anticorpi già pronti (passiva) in modo naturale, senza intervento medico.

9. A. Le IgE prodotte durante la sensibilizzazione sono già legate ai mastociti: il legame con l'allergene fa liberare subito istamina. La C descrive un primo contatto, che non dà sintomi immediati.

10. Falso. La linfa non ha una pompa e non percorre un circuito chiuso: nasce nei tessuti e sbocca nelle vene, spinta da muscoli scheletrici, respirazione e contrazione dei vasi, con valvole che impediscono il riflusso.

11. Falso. Gli antibiotici colpiscono strutture dei batteri (parete, ribosomi batterici) che i virus non hanno; contro l'influenza sono inutili e favoriscono le resistenze.

12. Vero. Ogni linfocita ha recettori tutti identici, specifici per un solo epitopo; linfociti diversi hanno recettori diversi.

13. Falso. L'mRNA del vaccino resta nel citoplasma, dove viene tradotto in una proteina del virus, e viene demolito in pochi giorni; non entra nel nucleo e non modifica il DNA.

14. Falso. I linfociti T riconoscono solo peptidi esposti sulla superficie di una cellula da molecole MHC; sono i linfociti B e gli anticorpi a riconoscere l'antigene libero.

15. Vero. Sostanze liberate dai macrofagi alzano il valore di riferimento dell'ipotalamo, e il corpo produce e trattiene calore fino a raggiungerlo.

16. a) Rientra 0,85 × 20 L = 17 L; con la linfa tornano 20 L − 17 L = 3 L al giorno (il 15 % del filtrato). b) 3 L = 3000 mL; 3000 mL / 24 h = 125 mL/h.

17. a) attiva naturale; b) attiva artificiale; c) passiva artificiale; d) passiva naturale.

18. $p_c = 1 - 1/5 = 0{,}80$ (80 %); $p_c = 1 - 1/2{,}5 = 0{,}60$ (60 %). È più difficile fermare la malattia con $R_0 = 5$, che richiede una frazione maggiore di immuni.

19. a) $p_c = 1 - 1/6 = 0{,}833$ (83,3 %). b) Copertura minima = 0,833/0,90 = 0,926, cioè circa il 93 %. c) Immuni = 0,85 × 0,90 = 0,765 (76,5 %): è sotto la soglia dell'83,3 %, quindi l'immunità di gregge non si raggiunge.

20. IgG: 3 × 2 = 6; IgA dimerica: 2 × 4 = 8; IgM pentamerica: 1 × 10 = 10. Totale 24 siti.

21. a) 3 × 24 h / 8 h = 9 divisioni; $2^9 = 512$ cellule. b) Effettrici 512 × 3/4 = 384; cellule della memoria 512 − 384 = 128.

22. Il numero di contagiati al massimo raddoppia a ogni turno: 1, 2, 4, 8, 16, 32. Dopo 4 turni sono al massimo $2^4 = 16 < 24$; dopo 5 turni possono essere $2^5 = 32 \geq 24$. Servono almeno 5 turni.

23. a) Dopo circa 5 giorni (nel grafico la curva delle IgM comincia a salire intorno al quinto giorno). b) Le IgG. c) Circa 100 volte (il massimo passa da circa 25 a circa 2500 unità arbitrarie, due ordini di grandezza sulla scala logaritmica). d) Perché le concentrazioni variano di migliaia di volte: in scala lineare la risposta primaria sarebbe schiacciata sull'asse.

24. a) Positivi A (0,92), C (0,31) ed E (0,64); B e D sono negativi. b) Il controllo positivo verifica che il test funzioni (dà colore quando gli anticorpi ci sono), il controllo negativo misura il colore di fondo senza anticorpi. c) Il campione C, perché il suo valore (0,31) è molto vicino alla soglia: un piccolo errore di misura potrebbe cambiare l'esito.

25. a) Perché la figura è in visione anteriore: la milza è nel lato sinistro del paziente, che si trova alla destra di chi guarda. b) Dal lato sinistro del paziente, alla confluenza fra la vena giugulare interna e la vena succlavia di sinistra. c) Gli arti superiori drenano nei linfonodi ascellari, quelli inferiori nei linfonodi inguinali.

26. a) Le regioni variabili delle estremità dei bracci, che formano i siti di legame. b) Un'IgG ha due siti di legame, quindi può legare due batteri (agglutinazione); l'IgM pentamerica ha dieci siti e può legarne molti di più. c) Fra le due catene pesanti, nella zona della cerniera, e fra ogni catena leggera e la catena pesante dello stesso braccio.

27. *Traccia.* Ipotesi: dopo il lavaggio crescono meno colonie. Variabile indipendente: lavaggio sì/no (eventualmente durata); dipendente: numero di colonie dopo 48 h. Controllo: impronta delle stesse dita prima del lavaggio, o della mano non lavata. Costanti: tipo di terreno, tempo e pressione del contatto, temperatura e durata dell'incubazione, stesso sapone. Più ripetizioni e più studenti. Sicurezza: piastre chiuse col nastro adesivo e mai riaperte dopo l'incubazione, incubazione a temperatura ambiente o a 25–30 °C (non 37 °C, per non favorire i batteri umani), smaltimento affidato all'insegnante dopo sterilizzazione, mani lavate alla fine.

28. *Traccia.* Le cellule della memoria riconoscono epitopi precisi. Il virus del morbillo cambia poco i suoi antigeni di superficie: la memoria indotta dal vaccino resta valida per anni. Il virus dell'influenza muta in fretta (genoma a RNA, errori della replicazione; rimescolamento dei segmenti): le sue glicoproteine di superficie cambiano ogni anno, gli anticorpi e le cellule della memoria le riconoscono sempre meno, e il vaccino deve essere aggiornato sui ceppi in circolazione.

29. *Traccia.* Il legame vaccino–autismo nacque da uno studio del 1998 su dodici bambini, rivelatosi fraudolento e ritirato da *The Lancet* nel 2010; grandi studi successivi su milioni di bambini non hanno trovato alcun legame. L'immunità di gregge esiste solo se la frazione di immuni supera la soglia $1 - 1/R_0$: se molti ragionano allo stesso modo, la copertura scende sotto la soglia e tornano le epidemie, come mostrano i focolai di morbillo nei gruppi poco vaccinati. Inoltre la vaccinazione di chi può farla protegge chi non può: neonati, persone immunodepresse, in chemioterapia o trapiantate. Lo storico del vaiolo, eradicato nel 1980, mostra che cosa può ottenere una vaccinazione diffusa.