CAPITOLO

10

Il sistema linfatico e il sistema immunitario

Il nostro corpo non sa in anticipo quali nemici incontrerà: tiene pronta una risposta per quasi tutti, e si ricorda di quelli che ha già sconfitto.

OBIETTIVI

1. Descrivere la struttura e le funzioni del sistema linfatico e degli organi linfatici primari e secondari.
2. Spiegare le difese dell'immunità innata: barriere, infiammazione, fagocitosi, cellule NK, complemento, interferoni e febbre.
3. Spiegare il riconoscimento dell'antigene, la selezione clonale, la tolleranza e il ruolo delle molecole MHC.
4. Descrivere la risposta umorale, con la struttura e le funzioni degli anticorpi, la risposta cellulo-mediata e la memoria immunologica.
5. Distinguere i tipi di immunità acquisita, spiegare come funzionano i vaccini e calcolare la soglia dell'immunità di gregge.
6. Riconoscere le basi di allergie, malattie autoimmuni, immunodeficienze (HIV) e rigetto dei trapianti.

INDICE DEL CAPITOLO

10.1 Il sistema linfatico 2
10.2 L'immunità innata: la prima linea di difesa 5
10.3 L'immunità adattativa: riconoscere il bersaglio 8
10.4 Le risposte adattative e la memoria 12
10.5 L'immunità acquisita e i vaccini 17
10.6 Quando il sistema immunitario sbaglia 21

Scienze naturali 4 · Parte III · Il corpo umano: nutrizione, scambi e difesa · versione 1.0
Capitolo 10: Il sistema linfatico e il sistema immunitario · pagine 281–308 del volume completo · estratto per lo studio

Ogni giorno respiriamo, mangiamo e tocchiamo milioni di microrganismi. Quasi tutti sono innocui, molti ci sono utili, alcuni potrebbero ucciderci: virus che si moltiplicano dentro le nostre cellule, batteri che producono tossine, funghi, protozoi, vermi parassiti. Eppure di solito ci ammaliamo poco e guariamo. Il merito è di un sistema di difesa che non ha un organo centrale come il cuore o il cervello: è fatto di cellule sparse in tutto il corpo, di molecole sciolte nel sangue e di una rete di vasi e di organi, il sistema linfatico, dove le cellule di difesa si incontrano e si organizzano.

Studieremo le due linee di difesa del corpo, l'immunità innata, rapida ma generica, e l'immunità adattativa, lenta la prima volta ma precisa e capace di ricordare; capiremo così come funzionano i vaccini e che cosa accade quando il sistema sbaglia.

10.1 Il sistema linfatico

10.1.1 La linfa e i vasi linfatici

Nel capitolo 9 hai visto che il sangue, scorrendo nei capillari, cede ai tessuti una parte del suo plasma: la pressione spinge fuori acqua e piccoli soluti, che formano il liquido interstiziale in cui sono immerse le cellule. La maggior parte di questo liquido rientra nei capillari, ma non tutto: ogni giorno ne resta nei tessuti circa 3 L, insieme a una piccola quantità di proteine che non possono tornare indietro attraverso la parete dei capillari. Se nessuno lo raccogliesse, il liquido si accumulerebbe e i tessuti si gonfierebbero in poche ore.

Se ne occupa il **sistema linfatico**, una rete di vasi a fondo cieco che inizia nei tessuti con i capillari linfatici. Le loro cellule endoteliali si sovrappongono come tegole e funzionano da valvole: lasciano entrare il liquido, le proteine e anche cellule e batteri, ma non li lasciano uscire. Una volta entrato nei capillari linfatici, il liquido prende il nome di **linfa**. I capillari confluiscono in vasi linfatici sempre più grandi, che come le vene hanno pareti sottili e valvole a nido di rondine; la linfa avanza grazie alla contrazione dei muscoli scheletrici che li comprimono, ai movimenti del respiro e alla contrazione ritmica della muscolatura liscia della loro parete. Non c'è una pompa centrale e non c'è un circuito chiuso: il sistema linfatico è a senso unico, dai tessuti verso il cuore.

Tutta la linfa torna infine nel sangue venoso alla base del collo (Figura 10.1). La linfa delle gambe, dell'addome, della metà sinistra del torace e della testa e del braccio sinistro si raccoglie nel dotto toracico, il vaso linfatico più grande: nasce nell'addome da una dilatazione, la cisterna del chilo, risale davanti alla colonna vertebrale e sbocca nella confluenza fra la vena succlavia sinistra e la vena giugulare interna sinistra. La linfa del braccio destro e della metà destra della

testa e del torace confluisce invece nel più corto dotto linfatico destro, che sbocca nelle vene corrispondenti di destra.

Il sistema linfatico ha anche un compito digestivo. Nel capitolo 7 hai visto che i grassi assorbiti dall'intestino, impacchettati nei chilomicroni, entrano non nei capillari sanguigni dei villi ma nel chilifero, il vaso linfatico centrale del villo: dopo un pasto grasso la linfa intestinale diventa lattiginosa (il chilo) e i lipidi raggiungono il sangue attraverso il dotto toracico, senza passare prima per il fegato.

Quando il deflusso della linfa si interrompe compare l'edema, il gonfiore dei tessuti dovuto all'accumulo di liquido interstiziale. Può accadere, per esempio, a un braccio dopo l'asportazione chirurgica dei linfonodi dell'ascella, oppure nelle regioni tropicali in cui alcuni vermi parassiti, trasmessi dalle zanzare, ostruiscono i vasi linfatici e provocano gonfiori enormi degli arti (elefantiasi).

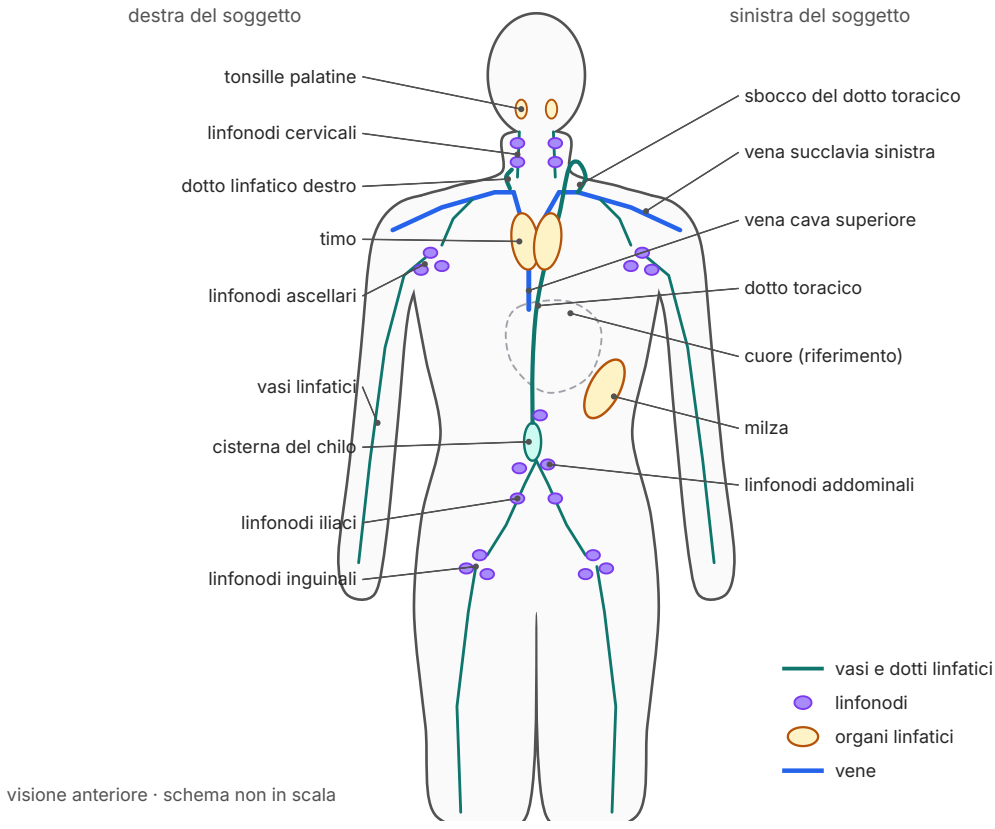

Figura 10.1 Il sistema linfatico in visione anteriore (schema non in scala): la destra del soggetto è alla sinistra di chi guarda. I vasi linfatici (verde) attraversano catene di linfonodi e confluiscono nel dotto toracico, che sbocca alla confluenza fra la vena succlavia sinistra e la giugulare interna sinistra, e nel dotto linfatico destro. Sono indicati gli organi linfatici principali: timo, milza e tonsille; il cuore, tratteggiato, serve solo come riferimento.

10.1.2 I linfonodi e gli organi linfatici

Lungo il percorso dei vasi linfatici si trovano i **linfonodi**, piccoli organi a forma di fagiolo, lunghi da pochi millimetri a circa due centimetri, riuniti in gruppi soprattutto nel collo, nelle ascelle, nell'inguine, nel torace e nell'addome; nel corpo ce ne sono diverse centinaia. Ogni linfonodo è avvolto da una capsula di tessuto connettivo e riceve la linfa da più vasi afferenti; la linfa ne esce filtrata da un solo vaso efferente. All'interno, una fitta rete di fibre trattiene particelle e microrganismi, che vengono inglobati dai macrofagi; nella zona esterna, la corticale, i linfociti B sono riuniti in noduli detti follicoli, mentre i linfociti T occupano la zona più profonda. Il linfonodo è quindi un filtro e insieme un luogo d'incontro: qui le cellule che hanno catturato un microrganismo nei tessuti lo mostrano ai linfociti, e qui comincia la risposta adattativa. Per questo, durante un'infezione della gola, i linfonodi del collo si ingrossano: i linfociti al loro interno si stanno moltiplicando.

I linfonodi fanno parte degli organi linfatici, che si dividono in due gruppi. Gli **organi linfatici primari** sono quelli in cui i linfociti nascono e maturano: il midollo osseo rosso, dove si formano tutte le cellule del sangue e maturano i linfociti B, e il timo, una ghiandola posta nel torace davanti ai grossi vasi del cuore, dove maturano i linfociti T. Il timo è molto attivo nell'infanzia; dopo la pubertà si riduce lentamente e viene in gran parte sostituito da tessuto adiposo.

Gli **organi linfatici secondari** sono quelli in cui i linfociti maturi incontrano gli antigeni: oltre ai linfonodi, la milza, le tonsille e il tessuto linfoide associato alle mucose (in sigla MALT), sparso nelle pareti dell'intestino, delle vie respiratorie e delle vie urinarie. La milza, l'organo linfatico più grande, si trova nella parte alta e sinistra dell'addome, sotto il diaframma e dietro lo stomaco; filtra il sangue invece della linfa. Nella sua polpa rossa i macrofagi eliminano i globuli rossi invecchiati e i microrganismi presenti nel sangue; nella polpa bianca i linfociti rispondono agli antigeni arrivati con la circolazione. Nell'ileo il MALT forma ammassi visibili, le placche di Peyer.

DA RICORDARE

Richiamo · I globuli bianchi. Nel capitolo 9 hai incontrato i cinque tipi di globuli bianchi (leucociti) del sangue: neutrofili, eosinofili, basofili, linfociti e monociti. Tutti nascono nel midollo osseo rosso; in questo capitolo vedremo il loro ruolo. I neutrofili, i più numerosi, e i monociti, che nei tessuti diventano macrofagi, sono fagociti dell'immunità innata. Eosinofili e basofili partecipano alla difesa contro i parassiti e alle reazioni allergiche. I linfociti, gli unici capaci di riconoscere un bersaglio preciso, sono le cellule dell'immunità adattativa. Quasi tutti i globuli bianchi lavorano fuori dal sangue: il sangue è per loro una strada, i tessuti e gli organi linfatici sono il posto di lavoro.

10.2 L'immunità innata: la prima linea di difesa

Il sistema immunitario ha due componenti che collaborano. L'**immunità innata** è presente dalla nascita, interviene entro minuti o ore e reagisce allo stesso modo contro molti microrganismi diversi: riconosce strutture comuni a interi gruppi di patogeni, come certi componenti della parete batterica o l'RNA a doppio filamento di molti virus, e non migliora con l'esperienza. L'**immunità adattativa**, che studieremo nel prossimo paragrafo, riconosce invece bersagli specifici, impiega giorni a organizzarsi la prima volta e conserva la memoria dell'incontro (Tabella 10.1).

Tabella 10.1 Immunità innata e immunità adattativa a confronto.

	Immunità innata	Immunità adattativa
Tempo di risposta	minuti od ore	giorni al primo contatto; molto meno nei contatti successivi
Che cosa riconosce	strutture comuni a interi gruppi di microrganismi	antigeni specifici, anche di un solo ceppo
Memoria	assente	presente: la risposta successiva è più rapida e intensa
Componenti principali	barriere, fagociti, cellule NK, mastociti, complemento, interferoni	linfociti B e anticorpi, linfociti T
Presente in	tutti gli animali (e, in forme diverse, nelle piante)	solo nei vertebrati

10.2.1 Le barriere

La prima difesa è impedire l'ingresso. La pelle, con il suo epitelio pluristratificato cheratinizzato che si rinnova di continuo, è una barriera meccanica quasi invalicabile finché è integra; il sudore e il sebo la rendono anche leggermente acida. Le mucose che rivestono le vie respiratorie, digerenti e urogenitali sono più delicate, ma sono coperte da muco che intrappola le particelle; nelle vie aeree le ciglia lo spingono verso la faringe, come hai visto nel capitolo 8. Molte secrezioni contengono sostanze antimicrobiche: il lisozima delle lacrime e della saliva, un enzima che rompe la parete dei batteri; l'acido cloridrico dello stomaco, che porta il pH del succo gastrico fra circa 1,5 e 3,5 e uccide la maggior parte dei microrganismi ingeriti. Infine il microbiota, cioè l'insieme dei microrganismi che vivono normalmente su pelle e mucose, occupa lo spazio e consuma i nutrienti che servirebbero ai patogeni.

10.2.2 La risposta infiammatoria

Se un microrganismo supera le barriere, per esempio attraverso una ferita, nei tessuti scatta la **risposta infiammatoria** (Figura 10.2). I primi a reagire sono i macrofagi già presenti nei tessuti e i mastociti, cellule del connettivo piene di granuli che, quando vengono attivate dal danno o dai microrganismi, liberano istamina e altri mediatori chimici. L'istamina dilata le arteriole della zona e rende più permeabili le pareti dei capillari: arriva più sangue e una parte del plasma, con le sue proteine, passa nei tessuti.

Le conseguenze sono i segni dell'infiammazione che tutti conosciamo. Il medico romano Celso, nel I secolo d.C., ne descrisse quattro con parole latine: *rubor* (rossore) e *calor* (calore), dovuti al maggior afflusso di sangue; *tumor* (gonfiore), dovuto al plasma che esce dai capillari; *dolor* (dolore), dovuto ai mediatori chimici e alla pressione sulle terminazioni nervose. In seguito si aggiunse un quinto segno, la perdita di funzione (*functio laesa*). Il gonfiore non è inutile: il plasma porta nei tessuti le proteine della coagulazione, che isolano la zona, e quelle del complemento.

Intanto i mediatori chimici richiamano i fagociti. I neutrofili che scorrono nel sangue aderiscono alla parete dei capillari, si deformano e passano fra le cellule endoteliali, un processo detto diapedesi; poi si muovono nei tessuti risalendo il gradiente delle sostanze liberate dai batteri e dalle cellule danneggiate (chemiotassi). I neutrofili arrivano per primi e in gran numero, ma vivono poco: il pus è fatto soprattutto di neutrofili morti, di frammenti di tessuto e di batteri. Dopo qualche giorno prevalgono i macrofagi, che ripuliscono la zona e avviano la riparazione.

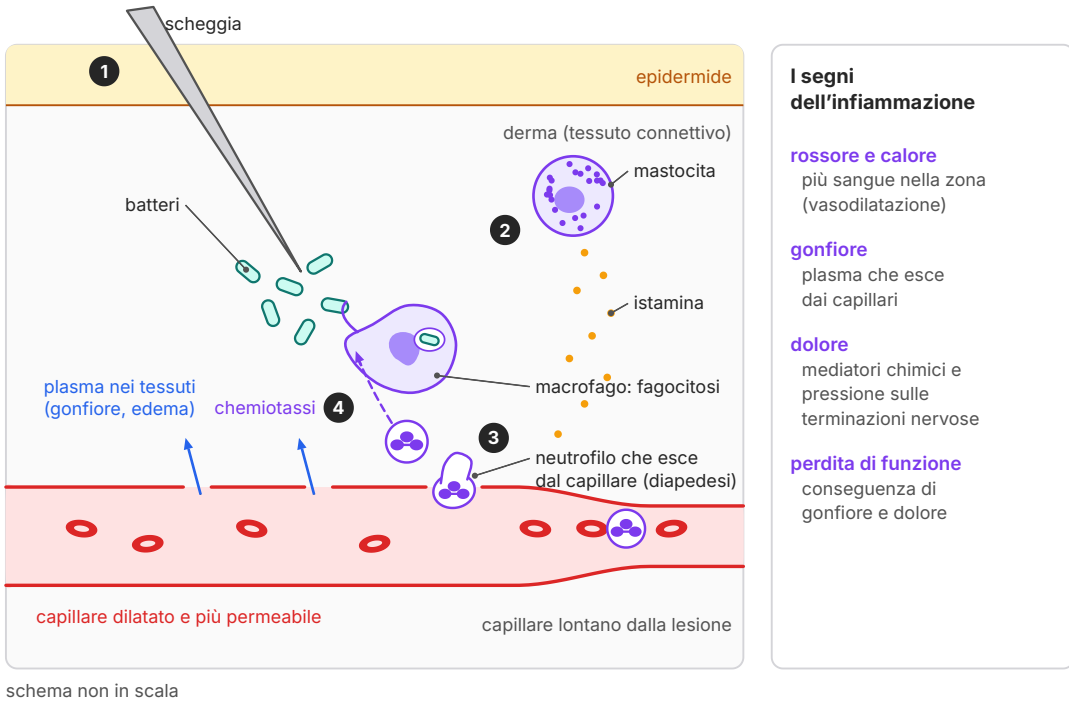

Figura 10.2 La risposta infiammatoria in una ferita della pelle (schema non in scala). 1: una scheggia porta batteri nel derma; i macrofagi residenti li fagocitano. 2: i mastociti liberano istamina. 3: i capillari vicini si dilatano e diventano più permeabili; il plasma esce nei tessuti e i neutrofili attraversano la parete per diapedesi. 4: i neutrofili raggiungono i batteri per chemiotassi. A destra, la spiegazione dei segni dell'infiammazione.

10.2.3 Fagociti, cellule NK, complemento e interferoni

La **fagocitosi** è il processo con cui una cellula ingloba una particella avvolgendola con la membrana: il batterio finisce in una vescicola, il fagosoma, che si fonde con i lisosomi; gli enzimi e le specie reattive dell'ossigeno lo uccidono e lo digeriscono. I fagociti principali sono i neutrofili e i macrofagi, che derivano dai monociti del sangue.

Contro le cellule infettate da virus e contro alcune cellule tumorali agiscono invece le **cellule natural killer** (NK), linfociti dell'immunità innata. Le cellule NK controllano se una cellula espone sulla membrana le normali molecole MHC di classe I, che descriveremo nel prossimo paragrafo: molti virus e molte cellule tumorali ne riducono l'espressione per sfuggire ai linfociti T, e proprio la loro mancanza segnala alla cellula NK un bersaglio da uccidere. Lo fa inducendo l'apoptosi, la morte cellulare programmata, con un meccanismo simile a quello dei linfociti T citotossici.

Nel plasma circola anche il **sistema del complemento**, una trentina di proteine prodotte soprattutto dal fegato. Attivate da superfici microbiche o dagli anticorpi, reagiscono a cascata: ogni proteina attivata ne attiva molte altre, come nella coagulazione. Il complemento ha tre ef-

fetti: ricopre i microrganismi e li rende più facili da fagocitare (opsonizzazione), richiama i fagociti e amplifica l'infiammazione, e infine forma nella membrana dei batteri dei pori, il complesso di attacco alla membrana, attraverso cui entrano acqua e ioni finché la cellula si rompe.

Infine, una cellula infettata da un virus libera gli **interferoni** di tipo I, piccole proteine che non salvano la cellula già infetta ma avvertono quelle vicine: le cellule che ricevono il segnale attivano geni che ostacolano la replicazione virale, per esempio bloccando la sintesi delle proteine, e diventano più resistenti all'infezione.

10.2.4 La febbre

Quando l'infezione è estesa, alcuni mediatori prodotti dai macrofagi raggiungono l'ipotalamo e alzano il valore di riferimento della temperatura corporea: compaiono brividi e vasocostrizione della pelle finché la temperatura raggiunge il nuovo valore. Una febbre moderata accelera le reazioni delle cellule di difesa e rallenta la crescita di alcuni microrganismi; una febbre molto alta è invece pericolosa, e la scelta di abbassarla spetta al medico.

10.3 L'immunità adattativa: riconoscere il bersaglio

10.3.1 Antigeni ed epitopi

L'immunità adattativa si fonda sul riconoscimento di molecole precise. Si chiama **antigene** qualunque molecola capace di essere riconosciuta in modo specifico dai recettori dei linfociti o dagli anticorpi: in genere proteine o polisaccaridi della superficie di un batterio o di un virus, una tossina, ma anche molecole innocue come quelle del polline o le proteine di un organo trapiantato. Un recettore non riconosce mai l'intera molecola, ma una piccola regione della sua superficie, di pochi amminoacidi o di pochi zuccheri: questa regione si chiama **epitopo** (o determinante antigenico). Una grande proteina batterica ha molti epitopi diversi, e quindi può essere riconosciuta da molti linfociti diversi.

10.3.2 Linfociti B e linfociti T

Le cellule dell'immunità adattativa sono i linfociti, che nascono tutti nel midollo osseo rosso da cellule staminali e si distinguono in due grandi famiglie a seconda del luogo in cui maturano. I **linfociti B** maturano nel midollo osseo stesso; sulla loro membrana portano come recettore una forma di anticorpo ancorata alla membrana, che riconosce l'antigene così com'è, libero o sulla superficie di un microrganismo. I **linfociti T** migrano invece nel timo, dove maturano; il loro recettore, detto recettore dei linfociti T (in sigla TCR), non vede l'antigene intero ma solo frammenti di proteine, i peptidi, esposti sulla superficie di un'altra cellula da speciali molecole, le MHC.

Ogni linfocita porta sulla membrana migliaia di copie di un solo tipo di recettore; linfociti diversi hanno recettori diversi. Nell'insieme, i linfociti di una persona formano un repertorio di

molti milioni di recettori, abbastanza da riconoscere quasi ogni antigene possibile, anche di microrganismi mai incontrati. Come ciò sia possibile con circa ventimila geni è spiegato nell'Approfondimento di questo paragrafo.

10.3.3 La selezione clonale

Se ogni linfocita riconosce un solo epitopo, quando arriva un microrganismo nuovo solo pochissime cellule, forse una ogni centomila o meno, hanno il recettore giusto. Come può nascere da così poche cellule una risposta efficace? La spiegazione è la teoria della **selezione clonale**, proposta dall'australiano Frank Macfarlane Burnet nel 1957 e oggi confermata da moltissimi esperimenti (Figura 10.3). I linfociti con tutti i recettori possibili esistono già prima del contatto con l'antigene. L'antigene non insegna niente alle cellule: si limita a «scegliere» quelle che lo riconoscono. Il linfocita selezionato, con l'aiuto di altri segnali, si attiva e si divide ripetutamente per mitosi, formando un clone, cioè una popolazione di cellule identiche con lo stesso recettore. Il clone si differenzia poi in cellule effettrici, che eliminano l'antigene, e in cellule della memoria, che restano nell'organismo per anni.

Il tempo necessario per questa espansione spiega perché la prima risposta adattativa a un antigene richiede circa una settimana: il numero di cellule deve passare da poche unità a molte migliaia. Durante questa attesa è l'immunità innata a contenere l'infezione.

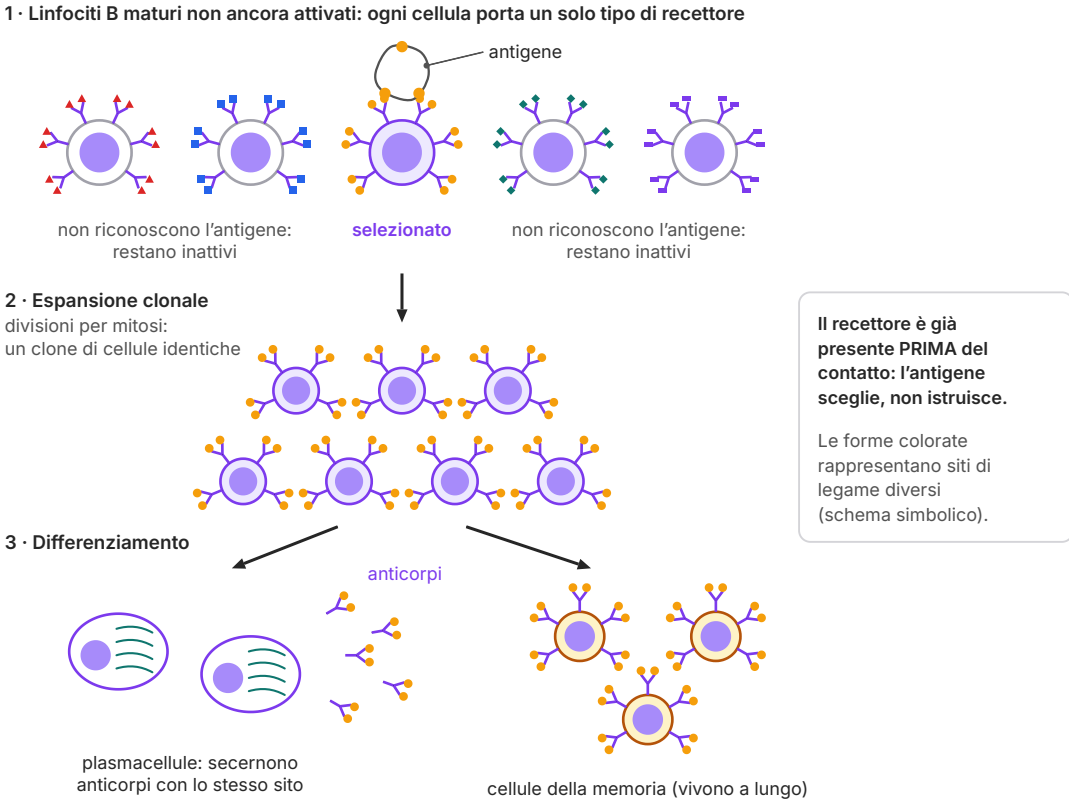

Figura 10.3 La selezione clonale, illustrata per i linfociti B (schema simbolico, non in scala). 1: ogni linfocita porta un solo tipo di recettore; l'antigene lega soltanto la cellula con il sito complementare. 2: la cellula selezionata si moltiplica e forma un clone. 3: le cellule del clone diventano plasmacellule, che secernono anticorpi con lo stesso sito di legame del recettore, e cellule della memoria.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Da dove viene la varietà dei recettori. Un gene per ogni recettore non basterebbe: servirebbero più geni di quanti ne contenga l'intero genoma. Nei linfociti in via di maturazione, invece, il DNA si riorganizza. Il gene della catena pesante di un anticorpo, per esempio, non esiste già pronto: nel cromosoma ci sono molti segmenti di tipo V, alcune decine di segmenti D e pochi segmenti J (nell'uomo circa 40, 23 e 6 segmenti funzionali). In ogni linfocita B, un enzima taglia il DNA e unisce a caso un segmento V, uno D e uno J, eliminando il tratto intermedio; lo stesso avviene, con segmenti V e J, per la catena leggera. Le combinazioni possibili si moltiplicano, e altre variazioni nascono nei punti di giunzione, dove vengono aggiunti o tolti alcuni nucleotidi. Poiché la ricombinazione è irreversibile, ogni linfocita e tutte le cellule del suo clone ereditano lo stesso recettore. Il meccanismo è stato scoperto dal giapponese Susumu Tonegawa, premio Nobel per la medicina nel 1987. Lo stesso principio, con segmenti diversi, genera i recettori dei linfociti T.

10.3.4 Self e tolleranza

Un repertorio generato a caso contiene inevitabilmente anche recettori che riconoscono molecole del proprio corpo, il self. Per questo, durante la maturazione nel midollo osseo e nel timo, i linfociti vengono messi alla prova: quelli che legano con forza le molecole del self vengono eliminati per apoptosi o resi inattivi. Ne risulta la **tolleranza immunologica**, la capacità del sistema immunitario di non attaccare i propri tessuti. Altri controlli agiscono anche dopo, negli organi linfatici secondari, grazie ai linfociti T regolatori. Quando questi meccanismi falliscono nascono le malattie autoimmuni, che vedremo nell'ultimo paragrafo.

10.3.5 Le molecole MHC

Come fa un linfocita T a sapere che cosa succede dentro una cellula? Lo scopre grazie alle molecole del **complesso maggiore di istocompatibilità** (MHC, dall'inglese *major histocompatibility complex*; nell'uomo sono chiamate anche HLA). Sono glicoproteine di membrana che hanno sulla faccia esterna un solco in cui alloggia un peptide, un breve frammento di una proteina della cellula. Le cellule, in pratica, espongono continuamente in superficie un campione di ciò che producono o che hanno ingerito. Le molecole MHC sono di due classi.

- Le **MHC di classe I** si trovano su tutte le cellule nucleate (non sui globuli rossi, che non hanno nucleo). Presentano peptidi delle proteine prodotte dalla cellula stessa: in una cellula sana sono peptidi del self, in una cellula infettata da un virus anche peptidi virali, in una cellula tumorale anche peptidi di proteine alterate. Sono lette dai linfociti T citotossici, che portano la molecola CD8.
- Le **MHC di classe II** si trovano solo sulle **cellule che presentano l'antigene** (APC, dall'inglese *antigen-presenting cells*): cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B. Presentano peptidi di

proteine catturate all'esterno e digerite. Sono lette dai linfociti T helper, che portano la molecola CD4.

DA RICORDARE

Le due classi di MHC. MHC I = su tutte le cellule nucleate → peptidi prodotti *dentro* la cellula → letti dai linfociti T CD8 (citotossici), che uccidono la cellula se il peptide è estraneo. MHC II = solo sulle APC → peptidi di proteine catturate *fuori* → letti dai linfociti T CD4 (helper), che coordinano la risposta. Un modo per ricordarlo: I × 8 = 8 e II × 4 = 8.

10.4 Le risposte adattative e la memoria

10.4.1 La cooperazione fra le cellule

La risposta adattativa comincia quasi sempre allo stesso modo (Figura 10.4). Nei tessuti, una cellula dendritica cattura un microrganismo o le sue proteine, le frammenta e ne carica i peptidi sulle proprie molecole MHC II; poi migra attraverso i vasi linfatici fino al linfonodo più vicino. Qui passa in rassegna migliaia di linfociti T helper finché ne trova uno il cui TCR riconosce il complesso MHC II + peptide; per l'attivazione completa servono anche altri segnali di contatto fra le due cellule. Il linfocita T helper attivato si moltiplica e libera citochine, piccole proteine segnale che agiscono sulle cellule vicine come gli ormoni agiscono a distanza. Il T helper è il «direttore d'orchestra» del sistema: le sue citochine attivano sia la risposta dei linfociti B sia quella dei linfociti T citotossici, e potenziano i macrofagi.

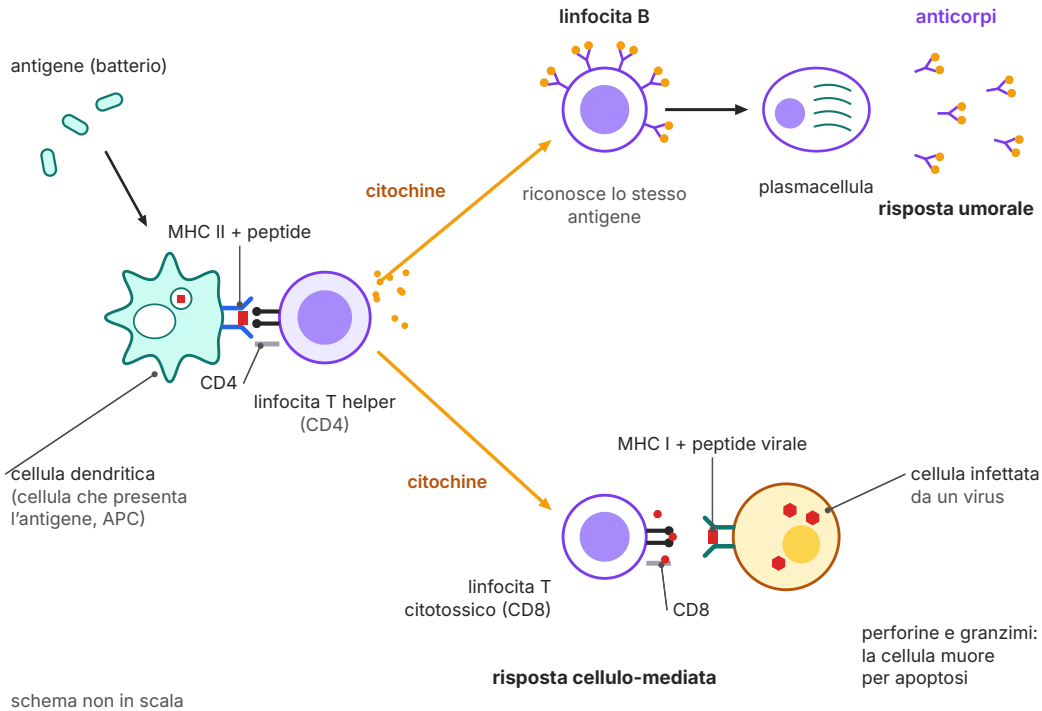

Figura 10.4 La cooperazione fra le cellule nella risposta adattativa (schema non in scala). Una cellula dendritica presenta un peptide del batterio su una molecola MHC II al recettore di un linfocita T helper (CD4). Il T helper attivato libera citochine che stimolano i linfociti B che riconoscono lo stesso antigene, i quali diventano plasmacellule e secernono anticorpi (risposta umorale), e i linfociti T citotossici (CD8), che riconoscono un peptide virale su una molecola MHC I e uccidono la cellula infettata (risposta cellulo-mediata).

10.4.2 La risposta umorale e gli anticorpi

La **risposta umorale** prende il nome dagli «umori», cioè i liquidi del corpo, perché è mediata da molecole sciolte nel plasma e nella linfa: gli anticorpi. Un linfocita B lega l'antigene con il suo recettore, lo ingloba, ne espone i peptidi sulle proprie MHC II e riceve così l'aiuto di un T helper che riconosce lo stesso antigene. Attivato, il linfocita B si moltiplica e il suo clone si differenzia in cellule della memoria e in **plasmacellule**: cellule grandi, ricche di reticolo endoplasmatico ruvido, che secernono ciascuna migliaia di molecole di anticorpo al secondo, tutte con lo stesso sito di legame del recettore da cui sono partite.

Gli **anticorpi**, o immunoglobuline (Ig), sono glicoproteine formate da quattro catene polipeptidiche: due **catene pesanti** identiche e due **catene leggere** identiche, unite da ponti disolfuro in una struttura a Y (Figura 10.5), un bell'esempio di struttura quaternaria (vedi *Scienze na-*

turali 3, cap. 14). Ogni catena ha una **regione variabile** (V), la cui sequenza di amminoacidi cambia da un clone all'altro, e una **regione costante** (C), che varia molto meno: quella delle catene pesanti è uguale in tutti gli anticorpi della stessa classe. Le regioni variabili di una catena pesante e di una leggera formano insieme, alla punta di ciascun braccio, un sito di legame per l'antigene: ogni anticorpo ne ha quindi due, identici. I due bracci (le porzioni Fab) sono uniti al tronco (la porzione Fc) da una regione flessibile, la cerniera; la porzione Fc non lega l'antigene, ma si lega ai recettori delle cellule immunitarie e alle proteine del complemento.

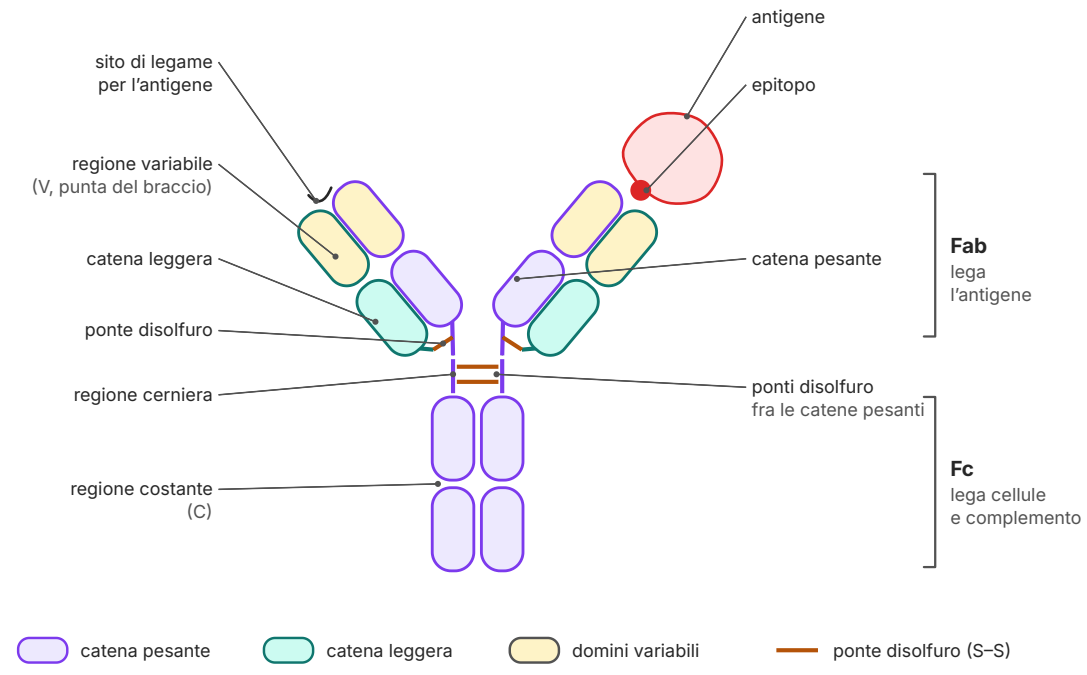

Figura 10.5 Struttura di un anticorpo della classe IgG (schema non in scala). Due catene pesanti e due catene leggere, unite da ponti disolfuro, formano una Y. Le regioni variabili (in giallo) alla punta dei bracci formano i due siti di legame per l'antigene: a destra il sito lega un epitopo di un antigene. Le porzioni Fab legano l'antigene, la porzione Fc lega i recettori delle cellule immunitarie e il complemento.

La regione costante delle catene pesanti esiste in cinque varianti, che definiscono le cinque **classi** di anticorpi (Tabella 10.2). Un clone di linfociti B può cambiare classe nel corso della risposta, conservando la stessa regione variabile e quindi lo stesso bersaglio.

Tabella 10.2 Le cinque classi di immunoglobuline.

Classe	Struttura	Dove si trova e che cosa fa
IgM	pentamero (5 unità a Y, 10 siti di legame)	prima classe prodotta nella risposta primaria; molto efficace nell'agglutinare e nell'attivare il complemento
IgG	monomero	la più abbondante nel plasma; prevale nella risposta secondaria; attraversa la placenta e protegge il feto e il neonato
IgA	dimero nelle secrezioni	nelle secrezioni (saliva, lacrime, muco, latte materno): protegge le mucose
IgE	monomero	legata ai mastociti e ai basofili: difesa contro i vermi parassiti, reazioni allergiche
IgD	monomero	soprattutto sulla membrana dei linfociti B maturi non ancora attivati, come recettore

Un anticorpo non uccide direttamente il microrganismo: lo rende inoffensivo o lo segnala ad altre difese. Le sue funzioni principali sono quattro.

- Neutralizzazione: legandosi a un virus o a una tossina nel punto con cui questi aderiscono alle cellule, l'anticorpo impedisce l'attacco. Così agiscono gli anticorpi contro la tossina del tetano.
- **Agglutinazione**: poiché ogni anticorpo ha almeno due siti di legame, può unire due batteri; molti anticorpi formano ammassi di microrganismi, più facili da fagocitare. È lo stesso fenomeno che si osserva quando si mescolano globuli rossi di gruppo sanguigno incompatibile (capitolo 9).
- **Opsonizzazione**: i fagociti hanno recettori per la porzione Fc; un batterio ricoperto di anticorpi viene quindi riconosciuto e inglobato molto più facilmente.
- **Attivazione del complemento**: gli anticorpi legati a una cellula batterica avviano la cascata del complemento, che ne perfora la membrana.

ERRORE FREQUENTE

«Gli anticorpi sono prodotti dai linfociti T». No: gli anticorpi sono prodotti soltanto dalle plasmacellule, che derivano dai linfociti B. I linfociti T non producono anticorpi: gli helper aiutano i linfociti B ad attivarsi, i citotossici uccidono le cellule infettate. Non confondere neppure il recettore dei linfociti T, che resta sulla loro membrana e legge peptidi presentati dalle MHC, con un anticorpo.

10.4.3 La risposta cellulo-mediata

Gli anticorpi non possono raggiungere un virus che si moltiplica dentro una cellula. Contro le infezioni intracellulari serve la **risposta cellulo-mediata**, in cui le cellule effettrici agiscono direttamente. I **linfociti T citotossici** (CD8), attivati dalle citochine dei T helper, si moltiplicano e circolano alla ricerca di cellule che espongono sulle MHC I il peptide riconosciuto dal loro TCR. Quando trovano una cellula infettata, o una cellula tumorale che espone peptidi anomali, vi si attaccano e liberano le *perforine*, proteine che aprono pori nella sua membrana, e i *granzimi*, enzimi che entrano attraverso i pori e attivano l'apoptosi. La cellula muore in modo ordinato, senza liberare i virus in formazione; il linfocita passa alla cellula successiva.

I **linfociti T helper** (CD4) partecipano a entrambe le risposte; i **linfociti T regolatori**, infine, frenano le altre cellule quando l'infezione è finita e contribuiscono alla tolleranza verso il self.

10.4.4 La memoria immunologica

Al termine di una risposta, la maggior parte delle cellule effettrici muore per apoptosi, ma restano le **cellule della memoria**, linfociti B e T a lunga vita, più numerose delle cellule originarie che riconoscevano lo stesso antigene e più facili da attivare. Il loro effetto si vede bene confrontando la produzione di anticorpi dopo due contatti con lo stesso antigene (Figura 10.6). Nella risposta primaria, al primo contatto, gli anticorpi compaiono nel sangue dopo una fase di latenza di circa 5–7 giorni; i primi sono IgM, poi arrivano le IgG, e la concentrazione resta modesta. Nella risposta secondaria, a un nuovo contatto anche a distanza di anni, la latenza dura solo pochi giorni, gli anticorpi prodotti sono soprattutto IgG, raggiungono concentrazioni di solito molto più alte e restano elevati più a lungo. Inoltre, nel corso delle risposte ripetute, le IgG legano l'antigene in modo sempre più saldo.

Spesso la risposta secondaria è così rapida che l'infezione viene bloccata prima di dare sintomi: è il motivo per cui, dopo aver avuto il morbillo o la varicella, di solito non ci si riammala. Ed è il principio su cui si basano i vaccini.

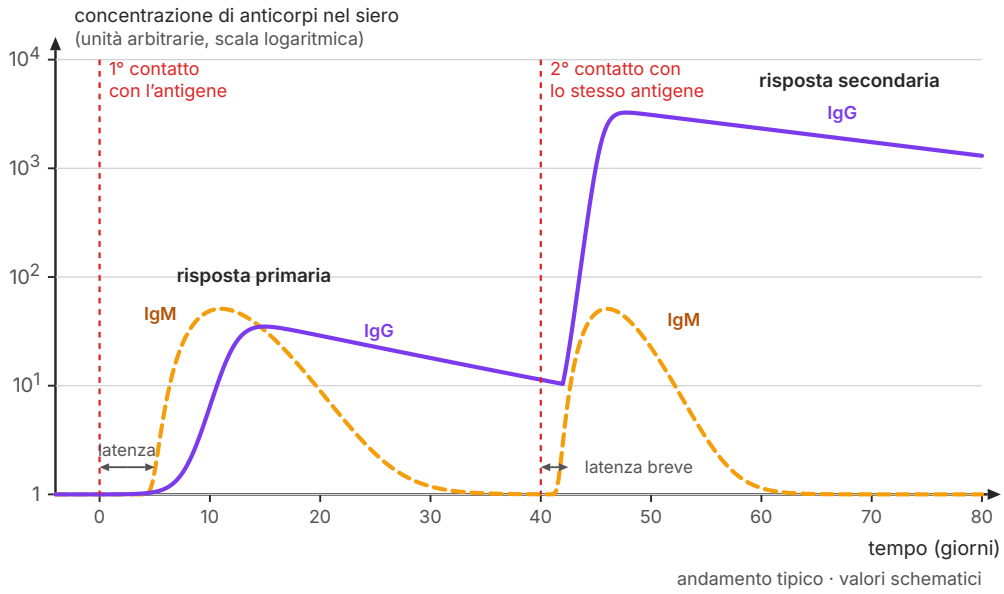

Figura 10.6 Risposta primaria e risposta secondaria allo stesso antigene: concentrazione degli anticorpi nel siero in scala logaritmica (andamento tipico, valori schematici in unità arbitrarie). Nella risposta secondaria la latenza è più breve e le IgG raggiungono un picco circa cento volte più alto, che si riduce lentamente.

10.5 L'immunità acquisita e i vaccini

10.5.1 Immunità attiva e passiva

La protezione contro una malattia infettiva si può acquisire in quattro modi, che si distinguono secondo due criteri (Tabella 10.3). Nell'immunità attiva è l'organismo stesso a produrre anticorpi e cellule della memoria, dopo aver incontrato l'antigene: la protezione arriva dopo alcuni giorni o settimane, ma dura a lungo, spesso per anni. Nell'immunità passiva l'organismo riceve anticorpi già pronti, prodotti da un altro individuo: la protezione è immediata, ma dura solo finché quegli anticorpi non vengono degradati, cioè settimane o pochi mesi, e non lascia memoria. In entrambi i casi l'immunità può essere naturale o artificiale, cioè ottenuta con un intervento medico.

Tabella 10.3 I quattro modi di acquisire l'immunità.

	Naturale	Artificiale
Attiva	guarigione da una malattia infettiva	vaccinazione
Passiva	IgG della madre attraverso la placenta; IgA del latte materno	somministrazione di anticorpi (immunoglobuline, sieri, anticorpi monoclonali)

Il neonato è protetto da un'immunità passiva naturale: le IgG della madre, passate attraverso la placenta (capitolo 14), e le IgA del latte materno, soprattutto del colostro, che proteggono le mucose dell'intestino. Questi anticorpi scompaiono nei primi mesi di vita, mentre il bambino costruisce la propria memoria.

10.5.2 I vaccini

Un **vaccino** è un preparato che contiene antigeni di un agente infettivo, o le istruzioni per produrli, in una forma che non provoca la malattia ma induce una risposta immunitaria primaria e quindi una memoria. Se in seguito la persona incontra il vero microrganismo, risponde subito con una risposta secondaria. Per molti vaccini servono più dosi, e talvolta richiami a distanza di anni, per rafforzare la memoria. I tipi principali sono riassunti nella Tabella 10.4.

Tabella 10.4 I principali tipi di vaccino.

Tipo	Che cosa contiene	Esempi
Vivo attenuato	il microrganismo vivo, indebolito in modo da non causare la malattia nelle persone sane	morbillo, parotite, rosolia, varicella
Inattivato	il microrganismo intero, ucciso con il calore o con sostanze chimiche	poliomielite (vaccino iniettabile), epatite A
A subunità (proteico)	solo alcuni antigeni purificati o prodotti da cellule ingegnerizzate	epatite B, pertosse (acellulare), papillomavirus (HPV)
Anatossina	una tossina batterica resa innocua, ma ancora riconoscibile	tetano, difterite
A mRNA	un RNA messaggero, protetto da una goccia lipidica, che fa produrre alle cellule una proteina dell'agente	COVID-19

I vaccini a mRNA meritano qualche parola in più, perché si collegano a ciò che hai studiato sull'espressione genica (vedi *Scienze naturali 3*, cap. 14). L'mRNA entra nel citoplasma di alcune cellule vicine al punto di iniezione e viene tradotto dai ribosomi nella proteina dell'agente infettivo, che viene esposta e riconosciuta come estranea. L'mRNA non entra nel nucleo, non può modificare il DNA e viene degradato in pochi giorni. Per evitare che l'RNA introdotto scatenasse una forte infiammazione, Katalin Karikó e Drew Weissman sostituirono l'uridina con un nu-

cleoside modificato: per questa scoperta hanno ricevuto il premio Nobel per la medicina nel 2023.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Jenner, Pasteur e la nascita dei vaccini. Nel Settecento il vaiolo era una delle principali cause di morte in Europa. Il medico inglese Edward Jenner osservò che le mungitrici che avevano contratto il vaiolo bovino, una malattia lieve trasmessa dalle mucche, sembravano non ammalarsi di vaiolo. Nel 1796 inoculò il materiale di una pustola di vaiolo bovino a un bambino e poi, settimane dopo, lo espose al vaiolo umano: il bambino non si ammalò. Dal latino *vacca* deriva la parola vaccino. Jenner non sapeva nulla di microrganismi e di anticorpi; oggi sappiamo che i due virus hanno antigeni simili, e che la memoria indotta dal primo protegge dal secondo. Un esperimento come il suo, fatto su un bambino senza alcuna garanzia, oggi non sarebbe mai autorizzato. Quasi un secolo dopo il francese Louis Pasteur capì che si potevano ottenere vaccini indebolendo in laboratorio i microrganismi stessi, e nel 1885 usò un vaccino contro la rabbia su un essere umano. Grazie a una campagna mondiale di vaccinazione, nel 1980 l'Organizzazione Mondiale della Sanità dichiarò il vaiolo eradicato: è la prima malattia umana scomparsa per opera dell'uomo.

ERRORE FREQUENTE

«Il vaccino contiene la malattia» o «vaccinarsi è come ammalarsi». Un vaccino contiene antigeni, non la malattia: nei vaccini inattivati, a subunità, ad anatossina e a mRNA non c'è alcun microrganismo capace di moltiplicarsi, e i vaccini vivi contengono ceppi attenuati che nelle persone con un sistema immunitario normale non causano la malattia (per questo non si somministrano a chi ha gravi immunodeficienze). Effetti come un po' di febbre o il braccio dolente sono il segno della risposta immunitaria in corso, non di un'infezione.

10.5.3 L'immunità di gregge

Vaccinarsi protegge anche gli altri. Per descrivere la diffusione di una malattia infettiva gli epidemiologi usano 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 $R_0 = 4$, ogni malato ne contagia in media quattro, che ne contagiano sedici, e così via: l'epidemia cresce. Se però una frazione p della popolazione è immune, solo la frazione $1 - p$ dei contatti è a rischio, e ogni malato contagia in media $R_0(1 - p)$ persone. L'epidemia non può crescere quando questo numero è minore di 1, cioè quando

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

La frazione p_c è la soglia dell'**immunità di gregge**: se la quota di immuni la supera, i casi importati restano isolati e la malattia non si diffonde, così sono protetti anche coloro che non posso-

no essere vaccinati, come i neonati troppo piccoli o le persone con gravi immunodeficienze. Più una malattia è contagiosa, più alta è la soglia: per il morbillo, una delle malattie più contagiose, l'Organizzazione Mondiale della Sanità indica come obiettivo una copertura vaccinale di almeno il 95 % con due dosi. Il modello è semplificato: suppone che tutti abbiano gli stessi contatti e che ogni vaccinato sia protetto.

IN SINTESI

Soglia dell'immunità di gregge (modello semplificato, popolazione omogenea):

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_0} \qquad \text{copertura vaccinale necessaria} = \frac{p_c}{E}$$

R_0 = numero medio di persone contagiate da un malato in una popolazione senza immuni; E = efficacia del vaccino, fra 0 e 1. Se p_c/E supera 1, la sola vaccinazione non basta a fermare la malattia.

ESEMPIO SVOLTO

Una malattia ipotetica. Per una malattia infettiva immaginaria si stima $R_0 = 6$. a) Quale frazione della popolazione deve essere immune perché la malattia non si diffonda? b) Se il vaccino disponibile protegge il 95 % dei vaccinati, quale copertura vaccinale serve?

Soluzione. a) $p_c = 1 - 1/6 = 5/6 \approx 0{,}833$, cioè circa l'83 % della popolazione. b) Poiché solo il 95 % dei vaccinati è protetto, la copertura deve essere $0{,}833/0{,}95 \approx 0{,}877$: bisogna vaccinare circa l'88 % della popolazione. Se R_0 fosse 25, la soglia sarebbe $1 - 1/25 = 0{,}96$ e con lo stesso vaccino servirebbe una copertura di $0{,}96/0{,}95 \approx 1{,}01$: oltre il 100 %, cioè impossibile da raggiungere con la sola vaccinazione.

10.5.4 Sieri e anticorpi monoclonali

Quando la protezione serve subito, si ricorre all'immunità passiva artificiale. Dopo una ferita a rischio di tetano in una persona non vaccinata, per esempio, si somministrano immunoglobuline contro la tossina tetanica, ottenute da donatori immunizzati; contro il veleno di alcuni serpenti si usano sieri ottenuti da animali. Oggi esistono anche gli anticorpi monoclonali, anticorpi tutti identici prodotti in laboratorio da un unico clone di cellule. La tecnica fu messa a punto nel 1975 da Georges Köhler e César Milstein, che fusero un linfocita B di topo, capace di produrre un solo anticorpo ma di vivere poco in coltura, con una cellula tumorale capace di moltiplicarsi senza limite. Gli anticorpi monoclonali si usano oggi nei test diagnostici, come i test rapidi di gravidanza (capitolo 14), e come farmaci contro alcuni tumori e alcune malattie autoimmuni.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Le vaccinazioni in Italia. Il calendario delle vaccinazioni raccomandate è stabilito dal Piano nazionale di prevenzione vaccinale e le vaccinazioni si fanno, gratuitamente, nei servizi vaccinali delle aziende sanitarie. Dal 2017 (decreto-legge n. 73, convertito nella legge n. 119) dieci vaccinazioni sono obbligatorie per i minori da 0 a 16 anni: poliomielite, difterite, tetano, epatite B, pertosse, *Haemophilus influenzae* di tipo b, morbillo, parotite, rosolia e varicella. Altre sono raccomandate, come quella contro il papillomavirus (HPV), offerta sia alle ragazze sia ai ragazzi, che previene alcuni tumori. I vaccini sono tra i farmaci più controllati: prima dell'autorizzazione sono sperimentati su decine di migliaia di persone, e dopo la commercializzazione gli effetti indesiderati segnalati sono raccolti e analizzati dall'AIFA. La presunta relazione fra il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia e l'autismo nasceva da uno studio del 1998 che si rivelò fraudolento e fu ritirato dalla rivista nel 2010; le ricerche successive, su centinaia di migliaia di bambini, non hanno trovato alcun legame. Per dubbi personali la persona giusta a cui rivolgersi è il medico o il pediatra.

10.6 Quando il sistema immunitario sbaglia

Un sistema così potente può causare danni in tre modi: reagendo in modo eccessivo a sostanze innocue (allergie), attaccando il proprio corpo (autoimmunità) o funzionando troppo poco (immunodeficienze). A queste situazioni si aggiunge il rigetto dei trapianti, che è invece una risposta normale verso tessuti estranei.

10.6.1 Le allergie

Un'allergia è una risposta immunitaria eccessiva contro un antigene di per sé innocuo, detto allergene: pollini, acari della polvere, peli di animali, alcuni alimenti come le arachidi, veleno di imenotteri, alcuni farmaci. Al primo contatto (sensibilizzazione) non ci sono sintomi: alcuni linfociti B producono IgE contro l'allergene, e queste IgE si legano con la porzione Fc alla membrana dei mastociti, che restano carichi come trappole. Al contatto successivo l'allergene lega le IgE adiacenti sui mastociti, che liberano in pochi minuti istamina e altri mediatori: ne derivano starnuti e secrezione nasale, prurito agli occhi, orticaria, o il restringimento dei bronchi tipico dell'asma allergico. Gli antistaminici bloccano i recettori dell'istamina e attenuano molti sintomi.

La forma più grave è l'anafilassi, una reazione che coinvolge tutto l'organismo: la vasodilatazione diffusa fa crollare la pressione arteriosa e le vie aeree possono chiudersi. È un'emergenza in cui bisogna chiamare subito il 112; le persone a rischio, su prescrizione del medico, portano con sé un autoiniettore di adrenalina, l'ormone che contrasta questi effetti (capitolo 12).

10.6.2 Le malattie autoimmuni

Nelle **malattie autoimmuni** la tolleranza verso il self viene meno e linfociti e anticorpi attaccano un tessuto del proprio corpo. Le cause sono complesse: contano la predisposizione genetica, in particolare certe varianti delle molecole MHC, e fattori ambientali come alcune infezioni. Nel **diabete di tipo 1**, linfociti T distruggono le cellule del pancreas che producono insulina (capitolo 12): la malattia non è causata dall'alimentazione. Nella **celiachia**, il glutine dei cereali scatena in persone predisposte una risposta immunitaria che danneggia i villi dell'intestino tenue (capitolo 7); il trattamento è una dieta rigorosamente senza glutine. Nella **sclerosi multipla** è attaccata la mielina che avvolge le fibre nervose del sistema nervoso centrale (capitolo 13). Allergia e autoimmunità sono quindi due errori diversi: nella prima il bersaglio è esterno e innocuo, nella seconda è il self.

10.6.3 Le immunodeficienze e l'HIV

Si parla di immunodeficienza quando una o più componenti del sistema immunitario mancano o funzionano male. Può essere congenita, per rare mutazioni genetiche, o acquisita, per esempio dopo terapie che sopprimono il sistema immunitario. La più nota immunodeficienza acquisita è l'AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita), causata dal virus HIV. Come hai visto in *Scienze naturali 3* (cap. 15), l'HIV è un retrovirus: il suo genoma a RNA viene retrotrascritto in DNA, che si integra nel DNA della cellula ospite. Il virus entra nelle cellule che espongono la molecola CD4, e quindi soprattutto nei linfociti T helper, e le distrugge. Per anni l'infezione può non dare sintomi, mentre i T helper diminuiscono lentamente. Poiché i T helper coordinano sia la risposta umorale sia quella cellulo-mediata, quando scendono sotto una soglia critica l'intero sistema immunitario cede: compaiono infezioni opportunistiche, causate da microrganismi che in una persona sana non provocano malattie, e alcuni tumori. Le terapie antiretrovirali attuali non eliminano il virus, ma ne bloccano la replicazione e permettono una vita di durata quasi normale, purché vengano assunte con continuità.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · HIV: come si trasmette e come no. 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, rischio che le terapie riducono moltissimo. Non si trasmette con baci, abbracci, strette di mano, stoviglie, servizi igienici, piscine o punture di insetti. Il preservativo, usato correttamente, è il mezzo più efficace di prevenzione nei rapporti sessuali e protegge anche da altre infezioni sessualmente trasmissibili. Una persona con HIV in terapia efficace, con una quantità di virus nel sangue non rilevabile dagli esami, non trasmette il virus per via sessuale. L'unico modo per sapere se si è stati contagiati è fare il test, che in molti centri pubblici è gratuito e anonimo; per informazioni ci si può rivolgere al medico o a un consultorio.

10.6.4 I trapianti e il rigetto

Un trapianto sostituisce un organo malato con quello di un donatore. Il problema è che le cellule dell'organo trapiantato espongono molecole MHC diverse da quelle del ricevente, e i linfociti T del ricevente le riconoscono come estranee: senza interventi l'organo verrebbe distrutto, un fenomeno detto rigetto. Per ridurlo si cerca un donatore con molecole MHC il più possibile simili, cosa più probabile fra fratelli, e il paziente assume farmaci immunosoppressori, che però aumentano il rischio di infezioni. Nelle trasfusioni conta invece la compatibilità AB0 e Rh (capitolo 9), perché i globuli rossi non hanno MHC. Per il trapianto di midollo osseo la compatibilità deve essere altissima: i registri dei donatori volontari, come il Registro italiano donatori di midollo osseo, servono a trovarla fra persone non imparentate.

ERRORE FREQUENTE

«Per il raffreddore o l'influenza prendo l'antibiotico». Gli antibiotici agiscono su strutture e processi dei batteri, come la parete cellulare o i ribosomi batterici (vedi *Scienze naturali 3*, cap. 15); i virus non li hanno e non sono colpiti. Contro un'infezione virale un antibiotico non serve, mentre favorisce la selezione di batteri resistenti nel microbiota. Contro alcuni virus esistono farmaci antivirali specifici, e per molti la difesa più efficace resta il vaccino.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Un'epidemia in classe. Scopo: simulare la diffusione di un'infezione per contatto e risalire al paziente zero.

Materiali (preparati dall'insegnante): un bicchiere di plastica numerato per ogni studente, con circa 30 mL di acqua del rubinetto; in uno solo dei bicchieri, scelto a caso dall'insegnante, al posto dell'acqua c'è una soluzione diluita di idrossido di sodio (circa 0,1 mol/L), incolore come l'acqua; contagocce; fenolftaleina in soluzione; occhiali e guanti per tutti.

Procedimento: 1) Al primo giro ogni studente sceglie un compagno, versa metà del proprio liquido nel bicchiere dell'altro e se ne fa restituire metà; entrambi annotano il nome del compagno. 2) Si ripete con un compagno diverso per altri due giri, annotando sempre l'ordine degli scambi. 3) Alla fine l'insegnante aggiunge due gocce di fenolftaleina a ogni bicchiere: il liquido diventa rosa se è basico, cioè «contagiato». 4) Si raccolgono alla lavagna i risultati e gli scambi e si cerca di ricostruire quale bicchiere era all'origine.

Sicurezza: la soluzione di idrossido di sodio, anche diluita, irrita gli occhi e la pelle: occhiali e guanti per tutta l'attività, nessun liquido va assaggiato, in caso di contatto si lava subito con molta acqua. Alla fine i liquidi vengono raccolti dall'insegnante.

Risultato atteso e domande: dopo tre giri i bicchieri rosa sono numerosi, ma i dati degli scambi permettono di restringere i possibili pazienti zero, spesso a due persone che si sono scambiate il liquido al primo giro. a) Perché non sempre è possibile identificare il paziente zero con certezza? b) Come cambierebbe il risultato se metà degli studenti, «vaccinati», non scambiasse il liquido? c) Che cosa rappresenta il viraggio della fenolftaleina nella realtà?

SINTESI

- Il **sistema linfatico** raccoglie nei capillari linfatici il liquido interstiziale non riassorbito (circa 3 L al giorno) e lo riporta nel sangue venoso attraverso il dotto toracico e il dotto linfatico destro; trasporta anche i grassi assorbiti nell'intestino. Il blocco del deflusso causa edema.
- Gli **organi linfatici primari** (midollo osseo rosso, timo) producono e fanno maturare i linfociti; i **secondari** (linfonodi, milza, tonsille, MALT) sono i luoghi in cui i linfociti incontrano gli antigeni.
- L'**immunità innata** è rapida, generica e senza memoria: barriere (pelle, mucose, lisozima, acidità gastrica, microbiota), infiammazione, fagociti, cellule NK, complemento, interferoni, febbre.
- Nell'**infiammazione** l'istamina dei mastociti provoca vasodilatazione e aumento della permeabilità dei capillari; i neutrofili escono per diapedesi e raggiungono i microrganismi per chemiotassi. I segni sono rossore, calore, gonfiore, dolore e perdita di funzione.
- L'**immunità adattativa** riconosce epitopi specifici grazie ai linfociti B (maturano nel midollo osseo) e T (maturano nel timo); ogni linfocita ha un solo tipo di recettore.
- Secondo la **selezione clonale** (Burnet, 1957) l'antigene seleziona i linfociti che già lo riconoscono, che si moltiplicano in un clone e si differenziano in cellule effettrici e della memoria. Durante la maturazione i linfociti che riconoscono il self sono eliminati o inattivati (tolleranza).
- Le **MHC I** (tutte le cellule nucleate) presentano peptidi interni ai linfociti T CD8; le **MHC II** (cellule che presentano l'antigene) presentano peptidi di proteine catturate ai linfociti T CD4.
- Nella **risposta umorale** i linfociti B, aiutati dai T helper, diventano plasmacellule che secernono **anticorpi**: due catene pesanti e due leggere, regioni variabili e costanti, due siti di legame. Gli anticorpi neutralizzano, agglutinano, opsonizzano e attivano il complemento; le classi sono IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.
- Nella **risposta cellulo-mediata** i linfociti T citotossici (CD8) uccidono per apoptosi le cellule infettate o tumorali; i T helper (CD4) coordinano entrambe le risposte, i T regolatori le frenano.
- Le **cellule della memoria** rendono la risposta secondaria più rapida, più intensa e più duratura, con prevalenza di IgG.
- L'immunità può essere **attiva** o **passiva**, naturale o artificiale. I **vaccini** (attenuati, inattivati, a subunità, anatossine, a mRNA) inducono una memoria senza la malattia; la soglia dell'immunità di gregge è $p_c = 1 - 1/R_0$.
- Allergie (IgE e mastociti, fino all'anafilassi), malattie autoimmuni (diabete di tipo 1, celiachia, sclerosi multipla), immunodeficienze (HIV, che distrugge i T CD4) e rigetto dei trapianti (MHC diverse) sono i principali casi in cui il sistema immunitario nuoce o non protegge.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Quali sono gli 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 fegato e la milza

2. ● I lipidi assorbiti nell'intestino tenue, sotto forma di chilomicroni, entrano:
   - **A.** nei capillari sanguigni del villo
   - **B.** direttamente nella vena porta epatica
   - **C.** nei chiliferi, cioè nei vasi linfatici dei villi
   - **D.** nel dotto biliare

3. ● Quale cellula libera istamina all'inizio della risposta infiammatoria?
   - **A.** il mastocita
   - **B.** il neutrofilo
   - **C.** la plasmacellula
   - **D.** il linfocita T citotossico

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

5. ●● Le molecole MHC di classe II si trovano:
   - **A.** su tutte le cellule nucleate
   - **B.** sui globuli rossi
   - **C.** sulle cellule che presentano l'antigene
   - **D.** solo sui linfociti T

6. ●● In un anticorpo, il sito di legame per l'antigene è formato:
   - **A.** dalle regioni variabili di una catena pesante e di una catena leggera
   - **B.** dalle regioni costanti delle due catene pesanti
   - **C.** dalla porzione Fc
   - **D.** dai ponti disolfuro della regione cerniera

7. ●● Nella risposta primaria la prima classe di anticorpi che compare nel sangue è:
   A. IgG
   B. IgM
   C. IgA
   D. IgE

8. ●●● Un vaccino a mRNA:
   A. contiene il virus vivo attenuato
   B. modifica il DNA delle cellule in cui entra
   C. fa produrre per breve tempo alle cellule una proteina dell'agente infettivo
   D. contiene anticorpi già pronti contro l'agente

9. ●●● Le IgA che un neonato riceve con il latte materno gli conferiscono un'immunità:
   A. attiva naturale
   B. attiva artificiale
   C. passiva artificiale
   D. passiva naturale

Vero o falso

10. ● Gli anticorpi sono prodotti dai linfociti T.

11. ● I linfonodi filtrano la linfa e sono luoghi in cui i linfociti incontrano gli antigeni.

12. ● Le allergie sono malattie autoimmuni, perché il sistema immunitario reagisce in modo eccessivo.

13. ●● Nella risposta secondaria la fase di latenza è più breve e la concentrazione di anticorpi più alta che nella risposta primaria.

14. ●● L'HIV può essere trasmesso con un abbraccio o usando le stesse stoviglie di una persona infetta.

15. ●●● Le molecole MHC di classe I di una cellula infettata da un virus possono presentare peptidi virali ai linfociti T CD8.

Applicare

16. ● Per una malattia infettiva ipotetica si stima $R_0 = 4$. Calcola, con il modello semplificato, la frazione della popolazione che deve essere immune per ottenere l'immunità di gregge.

17. ●● In un giorno, dai capillari sanguigni di tutto il corpo filtrano circa 20 L di liquido, e circa 17 L vengono riassorbiti nei capillari stessi. Quanti litri al giorno deve riportare nel sangue il sistema linfatico? A quale percentuale del liquido filtrato corrispondono?

18. ● Quanti siti di legame per l'antigene ha una molecola di IgM pentamerica? E un'IgA dimerica delle secrezioni? E un'IgG?

19. ●● Un linfocita B selezionato da un antigene si divide, supponiamo, una volta ogni 12 ore. Quante cellule conterrà il clone dopo 5 giorni, se tutte le cellule continuano a dividersi e nessuna muore?

20. ●● Indica il tipo di immunità (attiva o passiva, naturale o artificiale) in ciascun caso: a) un ragazzo guarisce dalla varicella; b) una persona ferita riceve immunoglobuline contro la tossina del tetano; c) un feto riceve IgG attraverso la placenta; d) una ragazza riceve il vaccino contro il papillomavirus.

21. ●●● Per una malattia ipotetica $R_0 = 5$ e il vaccino disponibile protegge il 90 % dei vaccinati. Quale copertura vaccinale serve per raggiungere l'immunità di gregge, secondo il modello semplificato?

22. ●●● Una popolazione ha una copertura vaccinale del 90 % con un vaccino che protegge tutti i vaccinati. Qual è il valore massimo di R_0 di una malattia che, in questa popolazione, non riuscirebbe a diffondersi?

Leggere dati e figure

23. ●● Osserva la Figura 10.6. a) Quanti giorni dura circa la fase di latenza nella risposta primaria? b) Quale classe di anticorpi raggiunge per prima il picco nella risposta primaria? c) Di quante volte, all'incirca, il picco delle IgG nella risposta secondaria supera quello della risposta primaria?

24. ● Osserva la Figura 10.1. In quale vaso sbocca la linfa che proviene dal braccio sinistro? E quella del braccio destro? Da quale lato si trova la milza?

25. ●●● In una simulazione di epidemia come quella dell'Esperienza di laboratorio, otto studenti (A–H) si scambiano il liquido in due giri. Primo giro: A–B, C–D, E–F, G–H. Secondo giro: A–C, B–E, D–G, F–H. Alla fine risultano «contagiati» A, B, C ed E. Chi può essere stato il paziente zero? Quale informazione servirebbe per stabilirlo con certezza?

26. ●● La tabella riporta il numero di linfociti T CD4 per microlitro di sangue in una persona con infezione da HIV non trattata (dati di esempio, non reali): anno 0: 1000; anno 1: 650; anno 3: 560; anno 5: 450; anno 7: 330; anno 9: 240; anno 10: 190. a) Di quanto diminuisce in media il numero di CD4 all'anno fra l'anno 1 e l'anno 10? b) Un valore inferiore a 200 cellule per microlitro è uno dei criteri per la diagnosi di AIDS: fra quali anni il numero di CD4 scende sotto questa soglia? c) Perché, quando i CD4 sono così pochi, si indeboliscono sia la risposta umorale sia quella cellulo-mediata?

Indagare e argomentare

27. ●● Il vaccino contro l'influenza va ripetuto ogni anno, mentre due dosi di vaccino contro il morbillo proteggono di solito per tutta la vita. Proponi una spiegazione basata su ciò che sai sugli antigeni e sulla memoria immunologica.

28. ●●● L'HIV infetta una sola popolazione di cellule, eppure provoca il crollo dell'intero sistema immunitario. Spiega perché, collegando il ruolo dei linfociti T helper alla risposta umorale e a quella cellulo-mediata, e indica perché nelle persone con AIDS compaiono infezioni opportunistiche.

29. ●● Nel 1796 Jenner verificò l'efficacia della sua inoculazione esponendo un bambino al vaiolo. Spiega che cosa dimostrava l'esperimento alla luce della memoria immunologica e discuti perché oggi un esperimento del genere non sarebbe autorizzato; descrivi in breve come si verifica oggi l'efficacia di un vaccino.

Approfondimento

30. ●●● (Approfondimento) Nell'uomo il gene della catena pesante può essere assemblato con circa 40 segmenti V, 23 segmenti D e 6 segmenti J funzionali, e la catena leggera di tipo κ con circa 40 segmenti V e 5 segmenti J. Quante combinazioni diverse di catena pesante si possono ottenere? Quante di catena leggera κ? Quanti anticorpi diversi, combinando le due catene? Perché il numero reale di recettori è ancora molto più grande?

PER APPROFONDIRE

- [JAN] C. A. Janeway et al., *Immunobiology*: il testo di riferimento sull'immunologia, con i capitoli sull'immunità innata, sulla generazione dei recettori dei linfociti e sulla presentazione dell'antigene.
- [TOR] G. J. Tortora, B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*: il capitolo sul sistema linfatico e sull'immunità, con l'anatomia dei linfonodi e della milza.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: il capitolo sul sistema immunitario, per un confronto fra le difese degli invertebrati e quelle dei vertebrati.

Glossario del capitolo

Anafilassi
Reazione allergica grave e generalizzata, con crollo della pressione arteriosa e possibile chiusura delle vie aeree; è un'emergenza medica.

Anticorpo
Glicoproteina (immunoglobulina) secreta dalle plasmacellule, formata da due catene pesanti e due leggere, con due siti di legame per un antigene specifico.

Antigene
Molecola riconosciuta in modo specifico dai recettori dei linfociti o dagli anticorpi.

Cellula che presenta l'antigene
Cellula (dendritica, macrofago, linfocita B) che espone sulle molecole MHC di classe II peptidi di proteine catturate, e attiva così i linfociti T helper.

Cellula della memoria
Linfocita B o T a lunga vita, prodotto durante una risposta adattativa, che permette una risposta secondaria più rapida e intensa allo stesso antigene.

Cellula natural killer
Linfocita dell'immunità innata che uccide per apoptosi le cellule infettate da virus o tumorali, in particolare quelle con poche molecole MHC di classe I.

Complemento
Insieme di circa trenta proteine del plasma che, attivate a cascata, favoriscono la fagocitosi, l'infiammazione e la lisi dei batteri.

Epitopo
Piccola regione della superficie di un antigene riconosciuta da un singolo recettore o anticorpo.

Immunità di gregge
Protezione indiretta di una popolazione quando la frazione di immuni supera la soglia $1 - 1/R_0$, così che un'infezione non riesce a diffondersi.

Infiammazione
Risposta locale dell'immunità innata a un danno o a un'infezione, con vasodilatazione, aumento della permeabilità dei capillari e richiamo di fagociti.

Interferone
Proteina liberata dalle cellule infettate da virus che rende le cellule vicine più resistenti alla replicazione virale.

Linfa
Liquido interstiziale entrato nei capillari linfatici, che scorre nei vasi linfatici fino al sangue venoso.

Linfocita T citotossico
Linfocita T con la molecola CD8 che riconosce peptidi estranei presentati dalle MHC di classe I e uccide la cellula che li espone.

Linfocita T helper
Linfocita T con la molecola CD4 che, attivato da una cellula che presenta l'antigene, coordina con le citochine la risposta umorale e quella cellulo-mediata.

Linfonodo
Piccolo organo linfatico secondario lungo i vasi linfatici, che filtra la linfa e in cui i linfociti incontrano gli antigeni.

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

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

Selezione clonale
Meccanismo per cui un antigene attiva i soli linfociti che già portano il recettore adatto, che si moltiplicano formando un clone di cellule identiche.

Tolleranza immunologica
Assenza di risposta del sistema immunitario contro le molecole del proprio corpo (self).

Vaccino
Preparato che contiene antigeni di un agente infettivo, o le istruzioni per produrli, e induce un'immunità attiva con memoria senza causare la malattia.

Soluzioni

1. B. Nel midollo osseo rosso nascono tutti i linfociti e maturano i B; nel timo maturano i T. Milza, linfonodi e tonsille sono organi secondari.

2. C. I chilomicroni sono troppo grandi per entrare nei capillari sanguigni e passano nel chilifero; arrivano al sangue attraverso il dotto toracico.

3. A. I mastociti del connettivo liberano istamina, che dilata le arteriole e rende permeabili i capillari.

4. D. Le cellule NK sono linfociti dell'immunità innata; riconoscono come bersaglio la mancanza delle normali MHC I.

5. C. Le MHC II si trovano solo su cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B, che presentano peptidi ai T CD4.

6. A. Il sito di legame è alla punta di ciascun braccio Fab ed è formato dalle due regioni variabili.

7. B. Le IgM sono le prime prodotte; nella risposta secondaria prevalgono le IgG.

8. C. L'mRNA viene tradotto nel citoplasma e poi degradato; non entra nel nucleo e non modifica il DNA.

9. D. Gli anticorpi sono ricevuti già pronti (passiva) per una via fisiologica, senza intervento medico (naturale).

10. F. Gli anticorpi sono prodotti dalle plasmacellule, che derivano dai linfociti B; i T helper li aiutano ad attivarsi.

11. V.

12. F. Nell'allergia la risposta eccessiva è diretta contro un antigene esterno innocuo (allergene); nell'autoimmunità il bersaglio è il self.

13. V.

14. F. L'HIV si trasmette solo con rapporti sessuali non protetti, con il sangue e dalla madre al figlio; non con il contatto quotidiano.

15. V. Le MHC I presentano peptidi delle proteine prodotte nella cellula, comprese quelle virali, e sono lette dai T citotossici CD8.

16. $p_c = 1 - 1/4 = 0{,}75$: il 75 % della popolazione deve essere immune.

17. 20 L − 17 L = 3 L al giorno; 3/20 = 0,15, cioè il 15 % del liquido filtrato.

18. IgM: 5 unità × 2 siti = 10 siti; IgA dimerica: 2 × 2 = 4 siti; IgG: 2 siti.

19. In 5 giorni ci sono 5 × 24 h / 12 h = 10 divisioni: $2^{10} = 1024$ cellule, cioè circa mille.

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

21. $p_c = 1 - 1/5 = 0{,}80$; copertura = 0,80/0,90 ≈ 0,89, cioè circa l'89 % della popolazione.

22. Deve essere $1 - 1/R_0 \leq 0{,}90$, cioè $1/R_0 \geq 0{,}10$: $R_0 \leq 10$. La malattia non si diffonde se R_0 non supera 10.

23. a) Circa 5 giorni: le IgM cominciano a salire intorno al quinto giorno (nel testo, 5–7 giorni circa). b) Le IgM (picco intorno all'undicesimo giorno, le IgG verso il quindicesimo). c) Il picco secondario delle IgG è intorno a 3×10^3 unità, quello primario intorno a 35: circa 90 volte, cioè dell'ordine di cento volte.

24. La linfa del braccio sinistro arriva al dotto toracico, che sbocca nella confluenza fra la vena succlavia sinistra e la giugulare interna sinistra; quella del braccio destro passa nel dotto linfatico destro, che sbocca nelle vene corrispondenti di destra. La milza è a sinistra del soggetto, cioè a destra di chi guarda la figura.

25. Se il paziente zero è A: al primo giro A contagia B; al secondo A contagia C e B contagia E: positivi A, B, C, E. Se è B: al primo giro B contagia A, poi gli stessi scambi danno A, B, C, E. Gli altri non vanno bene (per esempio da C si otterrebbe A, C, D, G). Il paziente zero è A oppure B; per distinguerli servi-

rebbe un test dopo il primo giro, o un ordine diverso degli scambi in cui A e B incontrino persone diverse prima di incontrarsi.

26. a) (650 − 190)/9 ≈ 51 cellule per microlitro all'anno. b) Fra l'anno 9 e l'anno 10 (all'anno 10 il valore è 190). c) I T helper (CD4) attivano con le loro citochine sia i linfociti B, che diventano plasmacellule, sia i linfociti T citotossici: senza di loro entrambe le risposte adattative si indeboliscono.

27. Traccia di risposta: i virus influenzali cambiano di continuo gli antigeni di superficie per effetto delle mutazioni, e ogni stagione ne circolano varianti diverse: gli anticorpi e le cellule della memoria indotti dal vaccino dell'anno precedente riconoscono male i nuovi epitopi, e il vaccino viene aggiornato ogni anno. Il virus del morbillo ha antigeni molto stabili, e la memoria indotta dal vaccino attenuato dura in genere per tutta la vita.

28. Traccia di risposta: l'HIV entra nelle cellule con CD4 e distrugge i T helper. I T helper, attivati dalle APC con MHC II, liberano le citochine necessarie per attivare i linfociti B (che diventano plasmacellule) e i linfociti T citotossici; quando mancano, la produzione di anticorpi e l'uccisione delle cellule infettate si riducono entrambe. Microrganismi che normalmente sono tenuti sotto controllo possono allora moltiplicarsi e causare malattie (infezioni opportunistiche); alcuni tumori sfuggono alla sorveglianza dei T citotossici.

29. Traccia di risposta: il bambino, inoculato con il vaiolo bovino, aveva sviluppato una memoria verso antigeni simili a quelli del virus del vaiolo umano; la risposta secondaria bloccò l'infezione. Oggi l'esperimento non sarebbe autorizzato perché esponeva deliberatamente un minore a una malattia mortale, senza il suo consenso e senza garanzie. L'efficacia si verifica con sperimentazioni cliniche controllate su volontari adulti informati: un gruppo riceve il vaccino e un gruppo di controllo un placebo o un altro vaccino, senza che i partecipanti sappiano a quale gruppo appartengono, e si confronta il numero di casi di malattia che compaiono naturalmente nei due gruppi.

30. Catena pesante: 40 × 23 × 6 = 5520 combinazioni; catena leggera κ: 40 × 5 = 200; anticorpi: 5520 × 200 = 1 104 000, cioè circa $1{,}1 \times 10^6$. Il numero reale è molto maggiore perché nelle giunzioni fra i segmenti vengono aggiunti o tolti nucleotidi in modo casuale, e perché esiste anche la catena leggera di tipo λ.