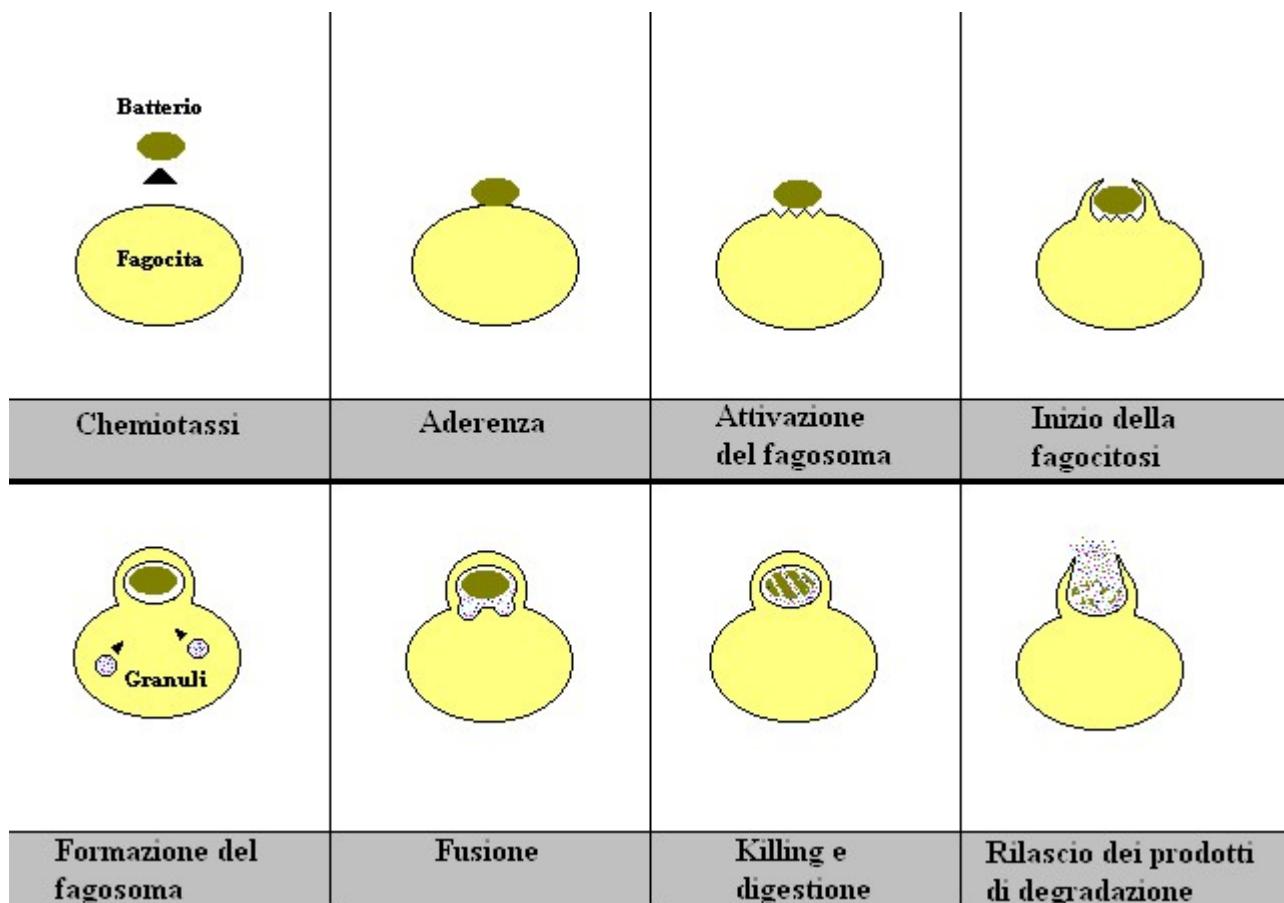


Immunità naturale

L'immunità naturale è costituita da meccanismi di difesa che sono pre-esistenti all'esposizione ad agenti estranei, non vengono potenziati da questa esposizione e non sono in grado di discriminare tra le diverse sostanze estranee. Le **cellule fagocitiche** e il **sistema complementare** sono gli attori principali che partecipano a questo tipo di immunità.

La fagocitosi

La fagocitosi è un processo complesso che avviene in varie tappe (*chemiotassi, aderenza, formazione del fagosoma e killing* (vedere le figure) attraverso il quale i fagociti sono in grado di *inglobare* al loro interno e successivamente degradare microrganismi o sostanze estranee, grazie a tre diversi meccanismi di killing: a) *sostanze antimicrobiche preformate*, racchiuse in granuli citoplasmatici, rappresentate da lisozima, idrolasi, elastasi, catepsina G, defensine, lattoferrina ed altri enzimi ad azione proteolitica o idrolitica; b) *reattivi intermedi dell'ossigeno*, quali perossido di idrogeno, la cui sintesi è catalizzata da mieloperossidasi e anione superossido e radicale idrossilico la cui sintesi è catalizzata dal sistema NADPH; c) *intermedi reattivi dell'azoto* sintetizzati ad opera di una NOsintetasi indotta.

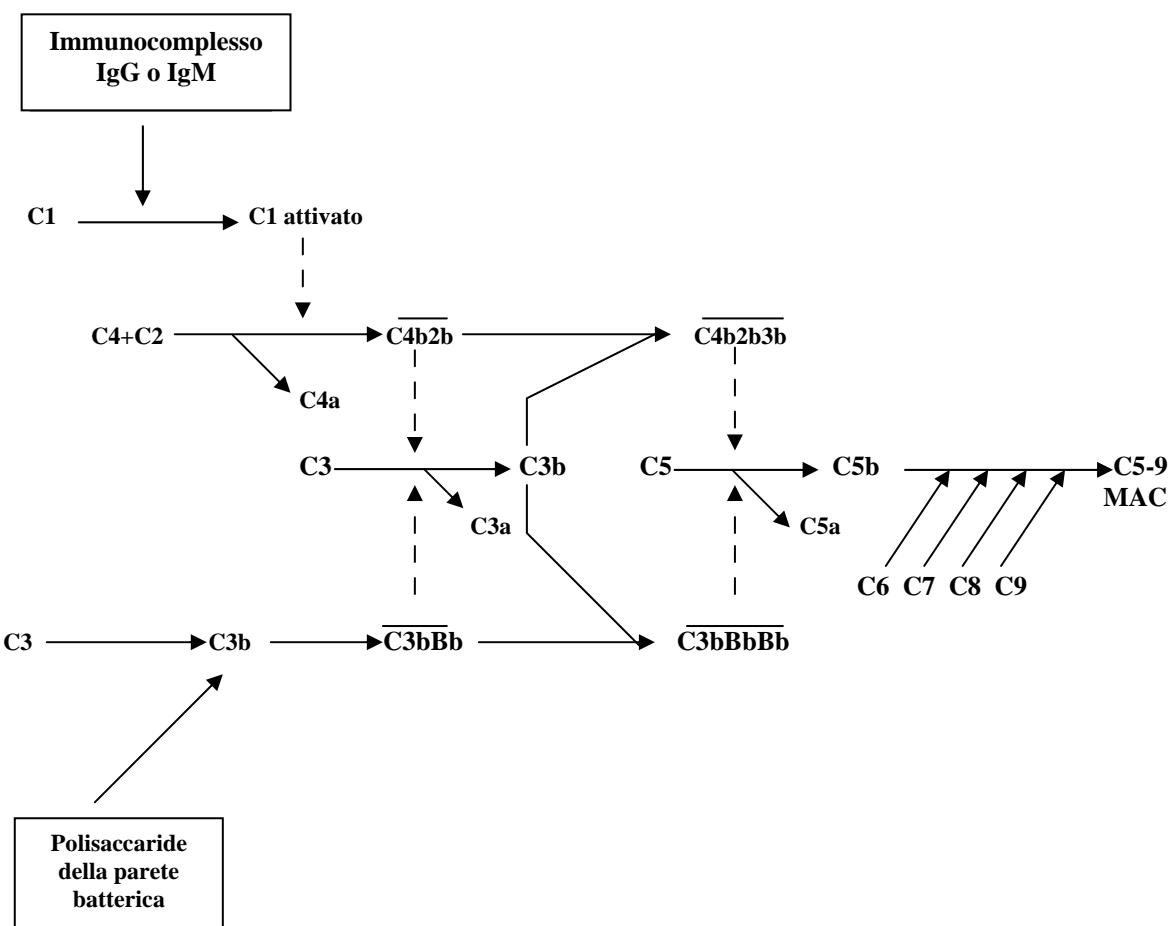


Principalmente due tipi di cellule sono deputate alla fagocitosi: i *granulociti neutrofili* o polimorfonucleati (PMN) ed i *monociti/macrofagi*. I neutrofili sono cellule circolanti nel sangue periferico, che possiedono un citoplasma ricco di granuli, che non si colorano con le normali colorazioni quali ematossilina-eosina. I macrofagi, di dimensioni maggiori rispetto ai neutrofili, rappresentano lo stadio finale di differenziazione dei monociti circolanti, quando essi fuoriescono dal circolo sanguigno per localizzarsi nei tessuti. In linea generale i granulociti neutrofili sono particolarmente attivi nella difesa dell'organismo da batteri piogeni, mentre i macrofagi sono più

efficaci nella risposta all'infezione da microrganismi intracellulari. I macrofagi svolgono inoltre importanti funzioni nell'ambito della risposta immunitaria specifica. Essi infatti funzionano anche come *cellule presentanti l'antigene* (APC), cioè cellule che possono presentare sulla loro membrana cellulare antigeni estranei legati a proteine codificate dai geni del complesso maggiore di istocompatibilità, in una forma riconoscibile dai linfociti T.

Il complemento

Il *sistema del complemento* è un sistema di proteine solubili funzionalmente collegate, che coopera con i fagociti nell'eliminazione dei microrganismi, attraverso l'opsonizzazione e la citolisi di cellule infettate. Inoltre alcuni fattori sono importanti mediatori della flogosi in quanto potenti attivatori della chemiotassi dei neutrofili. Le proteine complementari sono in grado di attivarsi con il meccanismo a cascata qui schematicamente riportato.



L'attivazione può avvenire mediante due vie, che convergono nella formazione del *C3 attivato* (*C3b*), fulcro di tutte le funzioni effettive del sistema. La *via classica* è innescata dal legame del primo fattore, il *C1*, complesso trimolecolare costituito dalle subunità *C1q*, *C1r* e *C1s*, con la porzione Fc di immunoglobuline complessate con antigeni. Il *C1q* è in grado di legarsi direttamente alla superficie cellulare dei batteri, mediante un recettore specifico per la parete batterica, la *mannose-binding lectin*. La *via alternativa* viene invece iniziata dal legame di *C3b* direttamente con la parete cellulare di diversi microrganismi. Il legame del frammento *C3b* con la parete cellulare del microrganismo, facilita l'adesione del microrganismo alle cellule fagocitiche, che possiedono sulla loro membrana cellulare un recettore per il *C3b* (*CR1*) e per il *iC3b* (*CR3*), dando il via al processo di fagocitosi. In alternativa il *C3b* si lega ad altre proteine del sistema

complementare, *C6*, *C7*, *C8* e *C9*, a formare il complesso di attacco alla membrana (MAC), una struttura capace di penetrare nella membrana cellulare di diverse cellule eucariote, costituendo un canale, che permette il passaggio all'interno della cellula di elettroliti e acqua, provocandone la lisi osmotica. L'attivazione dei fattori della cascata complementare produce dei frammenti, *C3a*, *C5a*, detti ***anafilotoxine***. Essi hanno un effetto chemiotattico sui neutrofili e stimolano l'espressione dei recettori CR1 e CR3 e la sintesi di mieloperossidasi da parte di queste cellule. Inoltre inducono la degranulazione dei mastociti e dei basofili, con liberazione di istamina e altri mediatori che determinano la contrazione di cellule muscolari lisce l'aumento della permeabilità vascolare e contribuiscono quindi allo stabilirsi della risposta infiammatoria acuta nei siti di attivazione complementare.