

ARGOMENTO 2

# SISTEMA IMMUNITARIO INNATO E INFIAMMAZIONE

---

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE E CULTURE GASTRONOMICHE  
PER LA SOSTENIBILITÀ (L-GASTR)**

# *Sistema immunitario innato*

- L'immunità innata o aspecifica è il primo tipo di immunità che incontrano i patogeni/microorganismi, la prima linea di difesa dell'organismo.
- Questo tipo di immunità è presente in tutti gli organismi plucirellulari, compresi insetti e piante.
- È di tipo non specifico e non ha memoria del contatto con microrganismi, non ricorda antigeni estranei specifici e non fornisce una protezione continua contro infezioni future.
- Presente sin dalla nascita, e quindi anche in neonati dove il sistema immunitario non si è ancora sviluppato e non è quindi in grado di dare risposte specifiche e selettive agli agenti estranei.

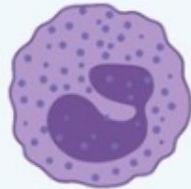
# *Protagonisti del SI innato*

- Costituita da cellule e molecole solubili che insieme difendono dall'infezione e colonizzazione di altri organismi
  - Cellule partecipanti: fagociti (monociti/macrofagi, cellule dendritiche), cellule NK, cellule polimorfonucleate (neutrofili, eosinofili, basofili)
  - Molecole partecipanti: citochine, sistema del complemento

## INNATE IMMUNE SYSTEM



Neutrophil



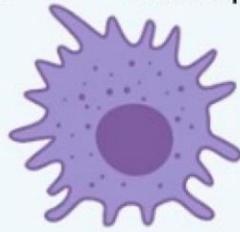
Basophil



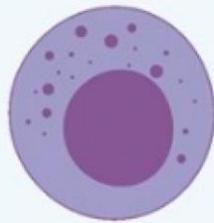
Eosinophil



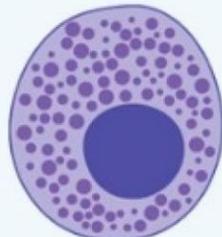
Monocyte



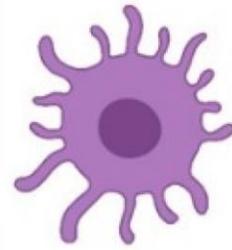
Macrophage



Mast cell

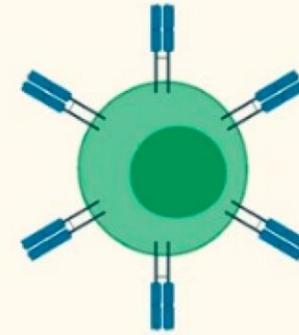


Natural killer

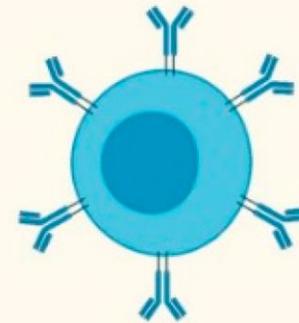


Dendritic cell

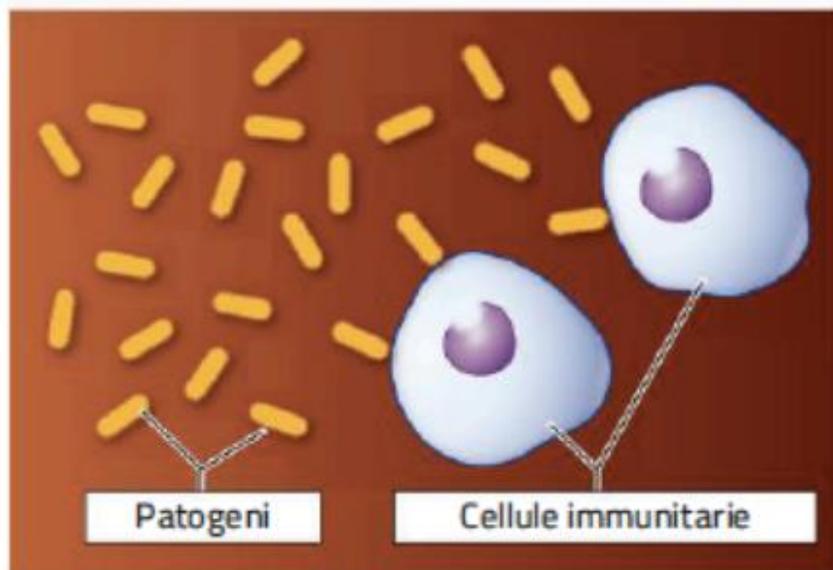
## ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM



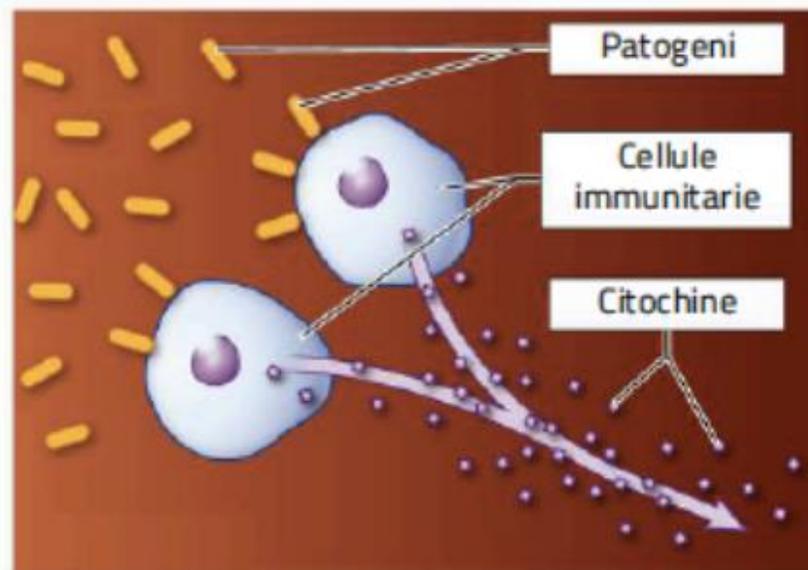
T lymphocyte



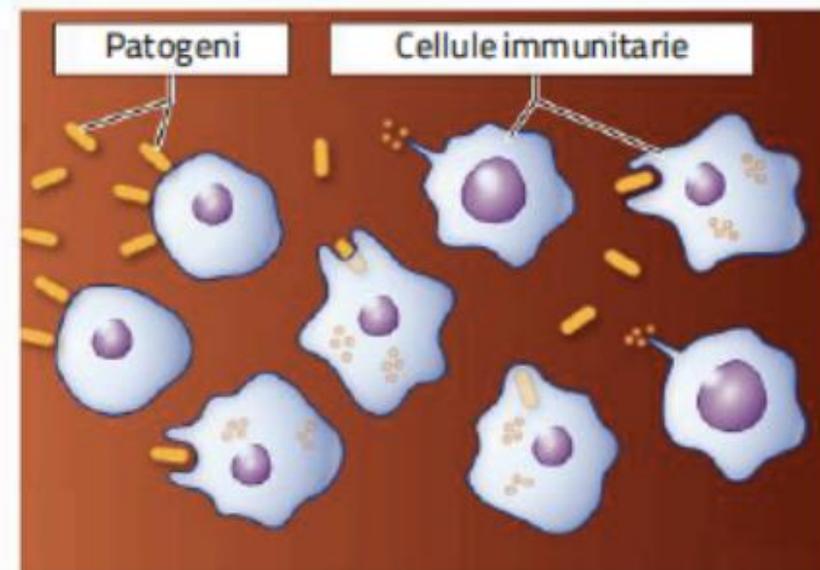
B lymphocyte



- 1 IDENTIFICARE L'INVASORE**  
Le cellule dell'immunità aspecifica riconoscono alcune molecole presenti sulla superficie dei patogeni e vi si legano, segnalando la presenza del patogeno.



- 2 CHIAMARE RINFORZI**  
Le cellule immunitarie rilasciano proteine segnale chiamate «citochine», che richiamano altre cellule immunitarie nel sito dell'infezione o segnalano di avviare ulteriori misure di difesa.



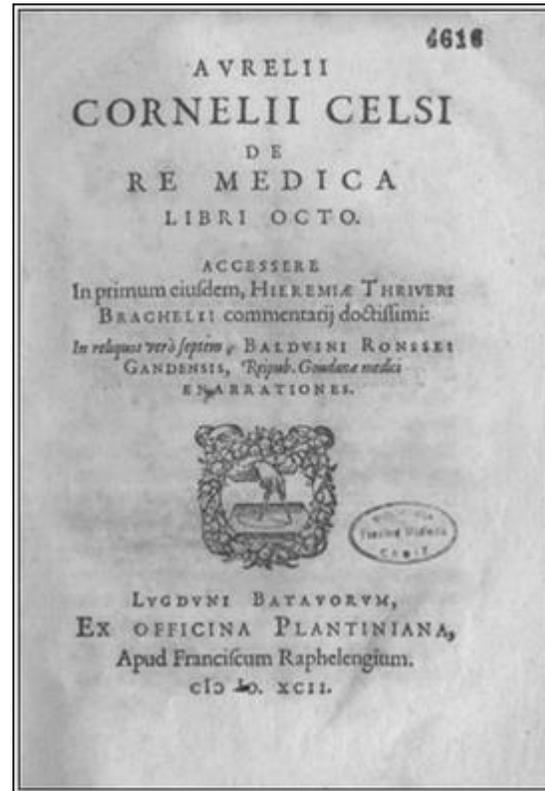
- 3 ATTACCARE E DISTRUGGERE**  
Cellule immunitarie specializzate fagocitano, distruggono e demoliscono i patogeni e le cellule da essi infettate.

# *Inflammation*

Meccanismo tipico dell'immunità innata che avviene in risposta ad un agente lesivo. Costituisce una risposta protettiva, il cui obiettivo è eliminare la causa del danno cellulare, avviando un processo di riparazione tissutale.

# *I segni dell'infiammazione*

- *Calor*
- *Rubor*
- *Tumor*
- *Dolor*
- *Functio laesa*



*A. Cornelio Celso, 25 a.C – 45 d.C (?)*

I fenomeni clinici dell'infiammazione sono noti dall'antichità classica (*calor, rubor, tumor, dolor* e *functio laesa*). Essi corrispondono, nell'ordine, ai fenomeni evidenti dell'i.: dilatazione dei vasi locali, con aumento della circolazione che provoca iperemia, di qui calore e rossore (*calor, rubor*); dai piccoli vasi fuoriescono il plasma (essudazione plasmatica), alcuni elementi figurati del sangue (diapedesi dei globuli bianchi e talvolta dei globuli rossi) ai quali si aggiungono elementi cellulari, con conseguente tumefazione (*tumor*) della parte infiammata. Questa è anche intensamente dolente (*dolor*) e funzionalmente menomata (*functio laesa*, perdita dell'efficienza fisica, della funzione).

# *La risposta infiammatoria*

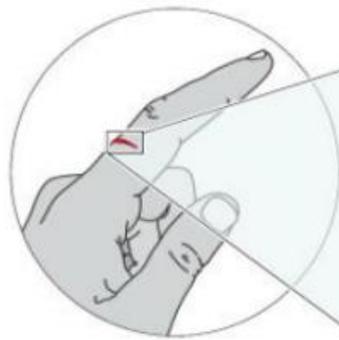
Risposta complessa dei tessuti vascolarizzati ad agenti lesivi di varia natura. È un processo fisiopatologico con il compito di neutralizzare l'agente lesivo o delimitare la lesione prodotta da esso.

Cause dell'infiammazione:

- natura fisica: traumi, radiazioni, alte o basse temperature
- natura chimica: sostanze chimiche, veleni
- natura biologica: virus, batteri

# *Fasi della risposta infiammatoria*

- risposta vascolare
- risposta cellulare (migrazione e attivazione dei leucociti)
- reazione sistemica



**1** Se ci tagliamo con un coltello, i patogeni presenti sulla lama penetrano nell'organismo attraverso la pelle lesionata.

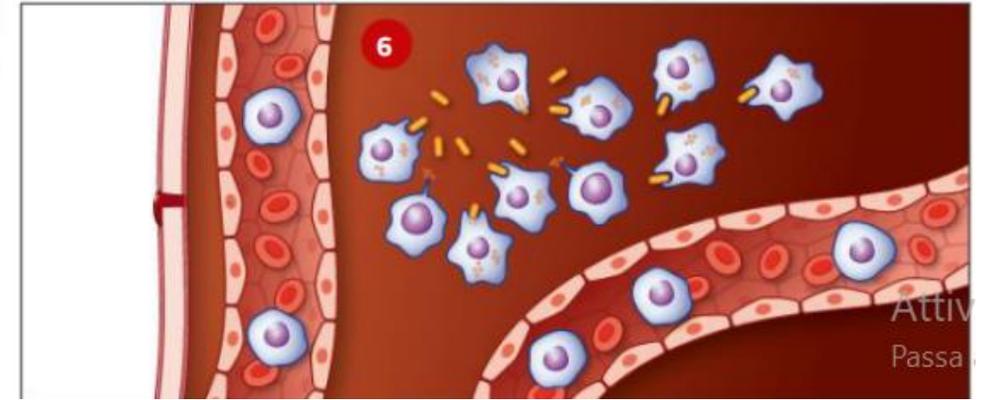
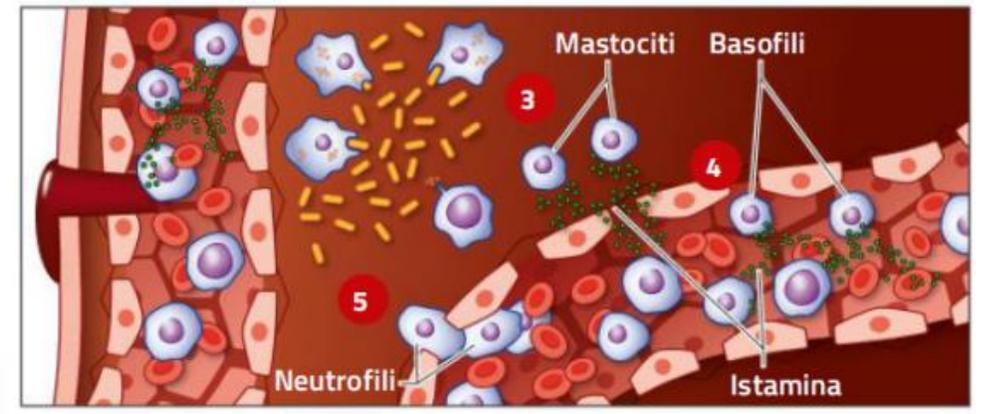
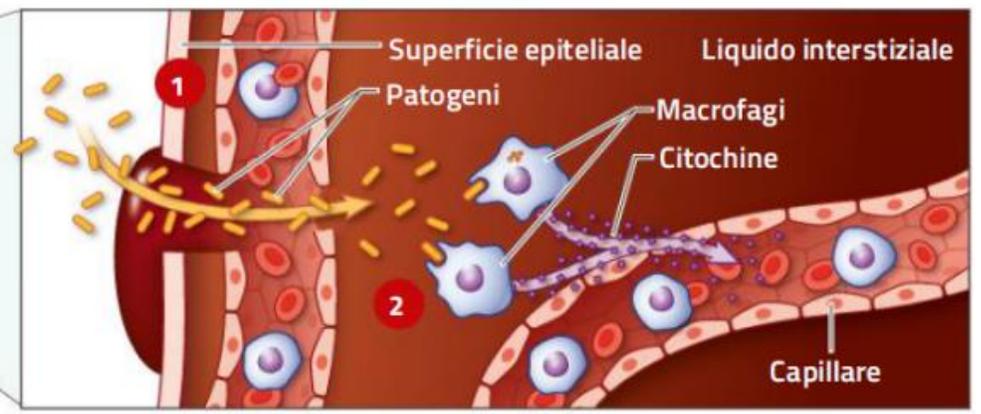
**2** I macrofagi che si trovano nei tessuti intorno al taglio iniziano a fagocitare i patogeni e a rilasciare citochine, richiamando fagociti e altri tipi di globuli bianchi nel sito.

**3** I basofili in circolo nel sangue e i mastociti presenti nei tessuti innescano la risposta infiammatoria rilasciando istamina.

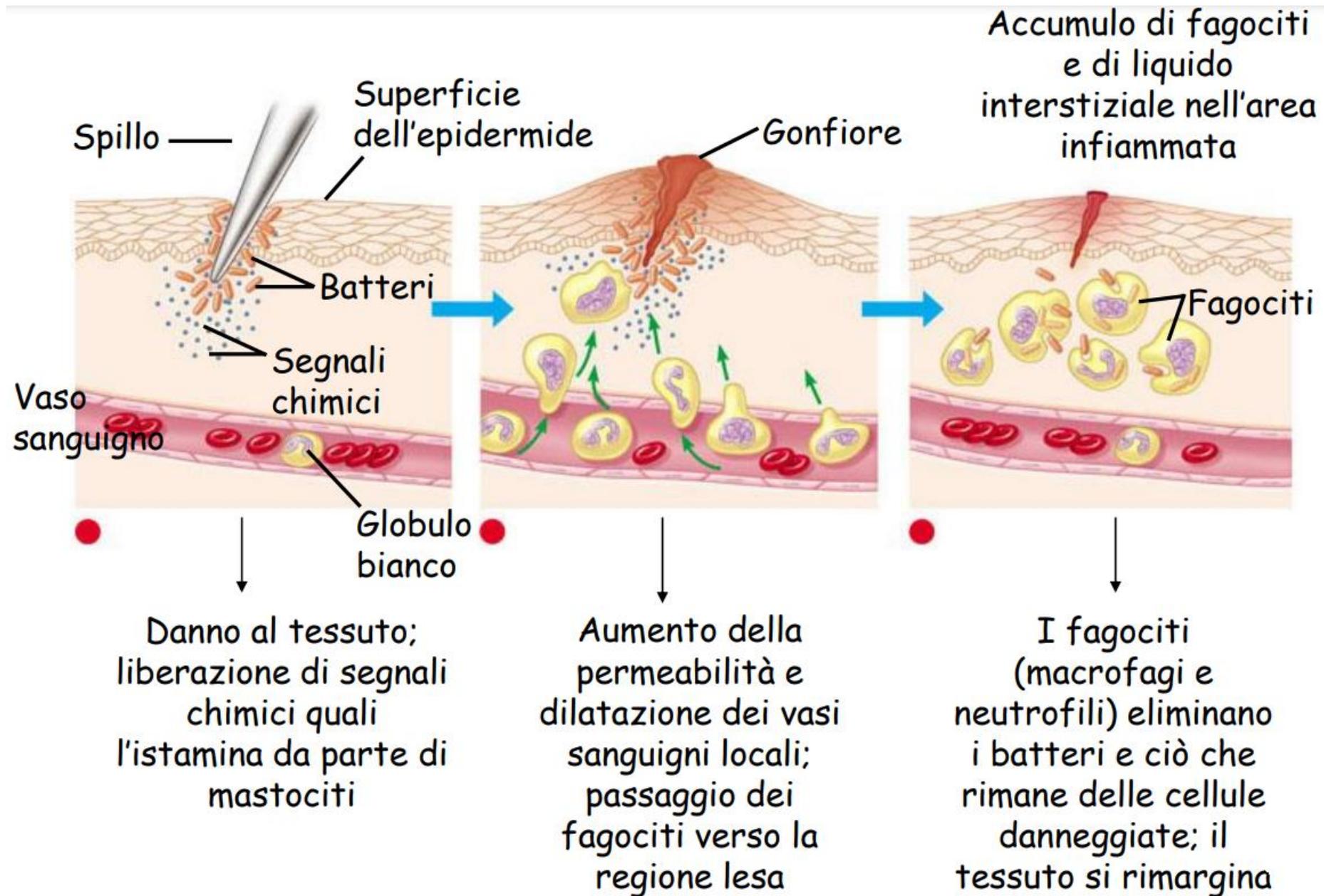
**4** L'istamina porta alla vasodilatazione dei capillari che circondano l'area lesionata; l'afflusso di sangue aumenta e altre cellule giungono sul luogo dell'infezione.

**5** L'istamina aumenta la permeabilità dei capillari, permettendo ai neutrofili di passare dal sangue al tessuto infetto.

**6** La risposta infiammatoria prosegue fino alla completa eliminazione dei patogeni e la pelle si rigenera.



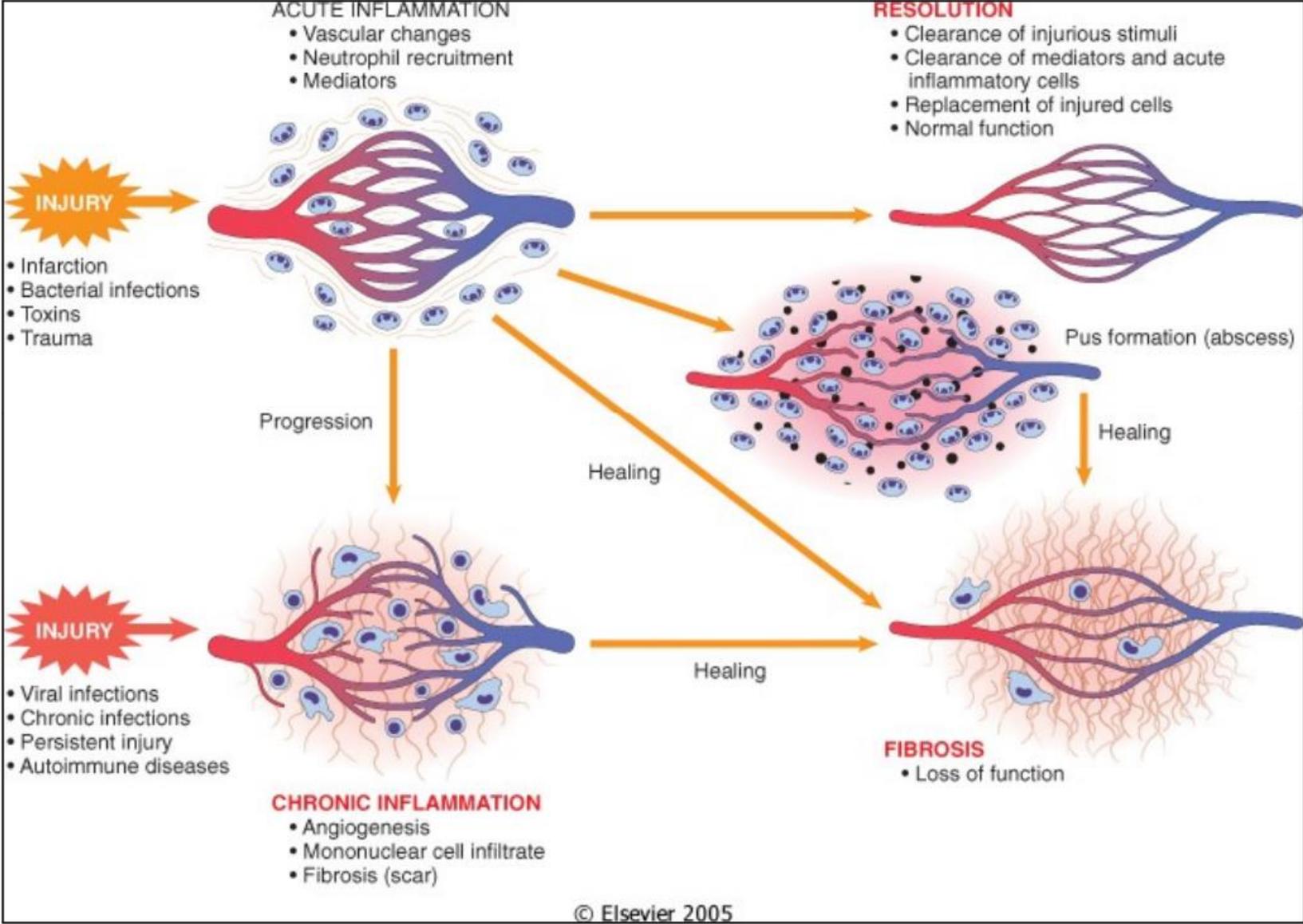
ATTIV  
Passa

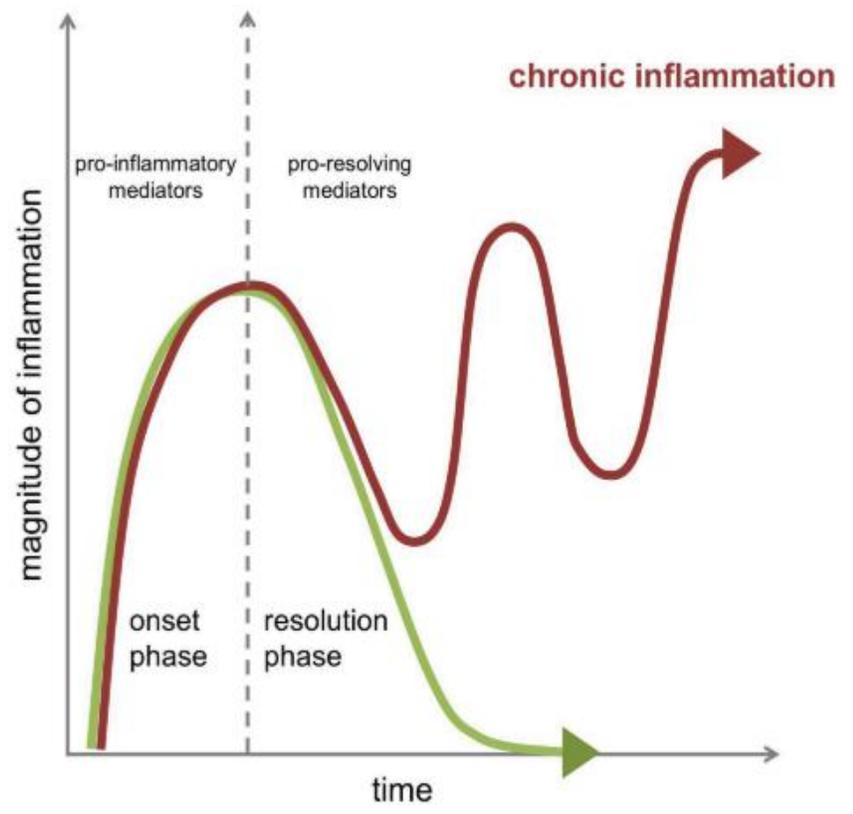
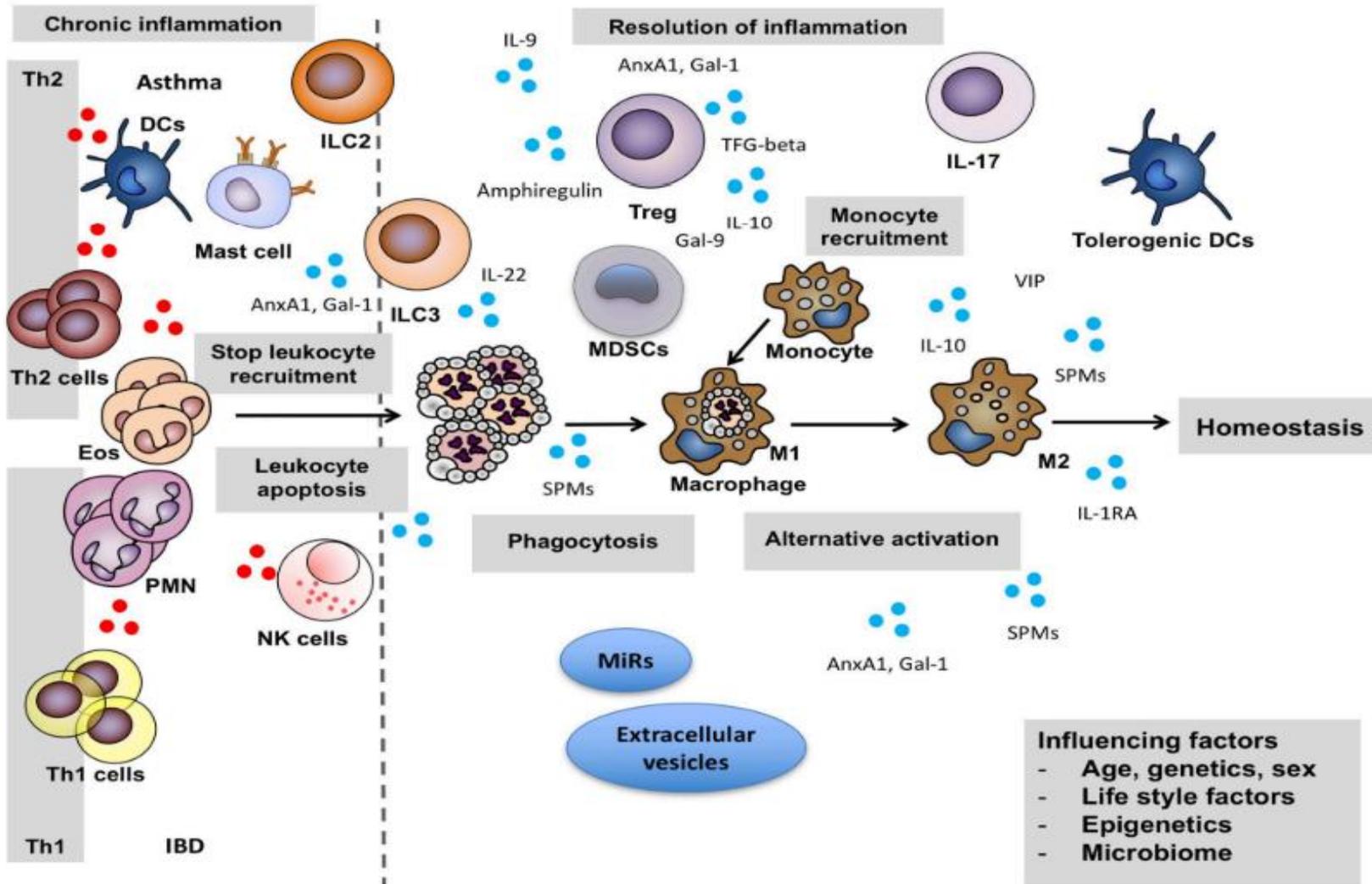


# *Infiemmazione acuta Vs. cronica*

- Infiemmazione acuta:
  - Esordio rapido
  - Breve durata (ore, giorni)
  - Essudato
  - Leucociti (neutrofili, macrofagi)
- Infiemmazione cronica:
  - Durata maggiore
  - Intervengono altri leucociti (Macrofagi e Linfociti)
  - Angiogenesi, distruzione del tessuto e fibrosi

*L'infiammazione è un meccanismo immunitario che tipicamente fa parte dell'immunità innata ed è finalizzato a una rapida risposta difensiva diretta contro infezioni e lesioni, con il vantaggio di essere assai rapido ma, d'altro canto, poco specifico. La risposta infiammatoria acuta comprende una serie di fenomeni mediati dalla produzione di chemochine e citochine che modificano il flusso sanguigno e permettono la migrazione di cellule immuni dai vasi ai tessuti, al fine di eliminare l'agente patogeno. Uno stato infiammatorio cronico, invece, soprattutto quando persistente nel lungo periodo e di limitata intensità, sembra essere un fattore comune a diverse condizioni patologiche e para-fisiologiche.*





Barnig et al., Front. Immunol 2019

# *Inflammatione acuta: cause*

- Agenti infettivi (infezioni batteriche, virali, parassitarie)
- Agenti chimici
- Agenti fisici (calore, radiazioni)
- Necrosi
- Corpi Estranei
- Patologie Immunitarie autoimmunitarie e allergiche

ACUTA

CRONICA

Stress postprandiale

Inflammaging

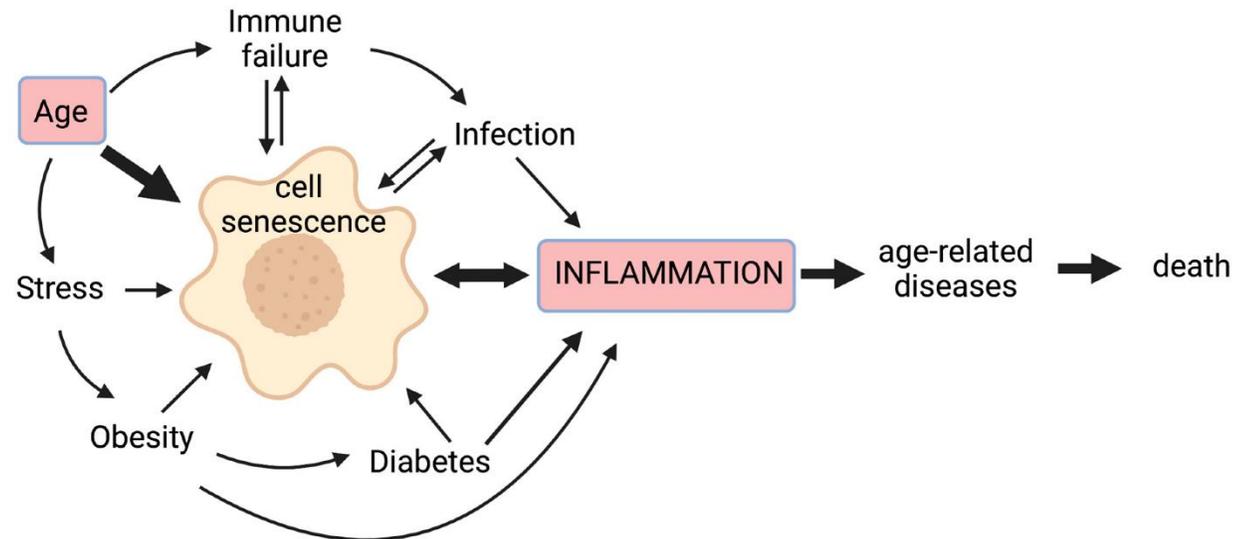
Obesità



# Immunosenescenza e inflammaging

**Immunosenescenza:** progressivo e irreversibile deterioramento del sistema immunitario dovuto al naturale avanzare dell'età. Processo eterogeneo e variabile, condizionato da fattori genetici e ambientali e strettamente collegato con lo stile di vita.

**Inflammaging:** invecchiamento caratterizzato da una condizione infiammatoria a basso grado



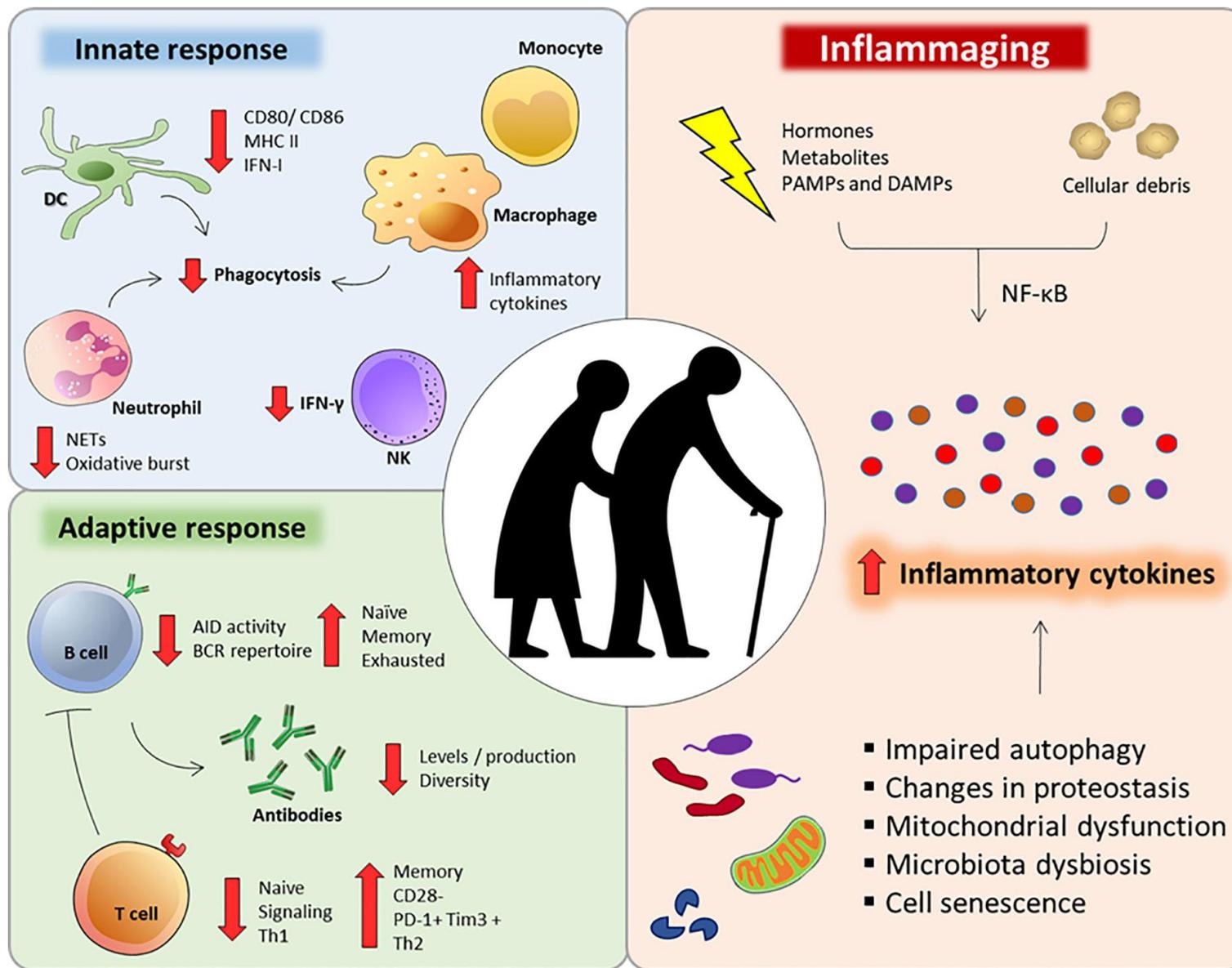
# *Inflammaging: caratteristiche*

- ❑ Gli antigeni (molecole riconosciute dal SI come strane o potenzialmente pericolose) non sono totalmente smaltiti, per cui si osserva un'attivazione dell'immunità adattativa
- ❑ Diminuisce la capacità di fagocitare da parte di cellule polimorfonucleate (neutrofili, macrofagi)
- ❑ La tolleranza periferica indotta dai linfociti Treg (regolatori) intestinali è scarsa
- ❑ Produzione di citochine pro-infiammatorie
- ❑ Riduzione dei livelli di anticorpi specifici e livelli aumentati di anticorpi non-specifici e autoanticorpi

# Perché e come compare l'inflammaging?

Le cause precise alla base dell'inflammaging e i suoi potenziali effetti negativi per la salute rimangono in gran parte sconosciuti. Dal momento che l'invecchiamento è un processo complesso, è probabile che l'inflammaging sia il risultato di diversi fattori:

- 1- accumulo di molecole alterate (microRNA, DNA mitocondriale o istoni) rilasciate dalle cellule danneggiate; queste molecole sono riconosciute dalle cellule del sistema immunitario, con conseguente attivazione e sviluppo di infiammazione;
- 2- aumento del numero di cellule senescenti che rilasciano nel sangue un cocktail di sostanze pro-infiammatorie;
- 3- persistenti infezioni virali, come quella da Cytomegalovirus;
- 4- alterazione del microbiota intestinale;
- 5- diete ipercaloriche;
- 6- condizione di stress cronico.



Pietrobon AJ, Teixeira FME and Sato MN (2020) Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front. Immunol.* 11:579220. doi: 10.3389/fimmu.2020.579220

# *Inflammation e nutrizione*

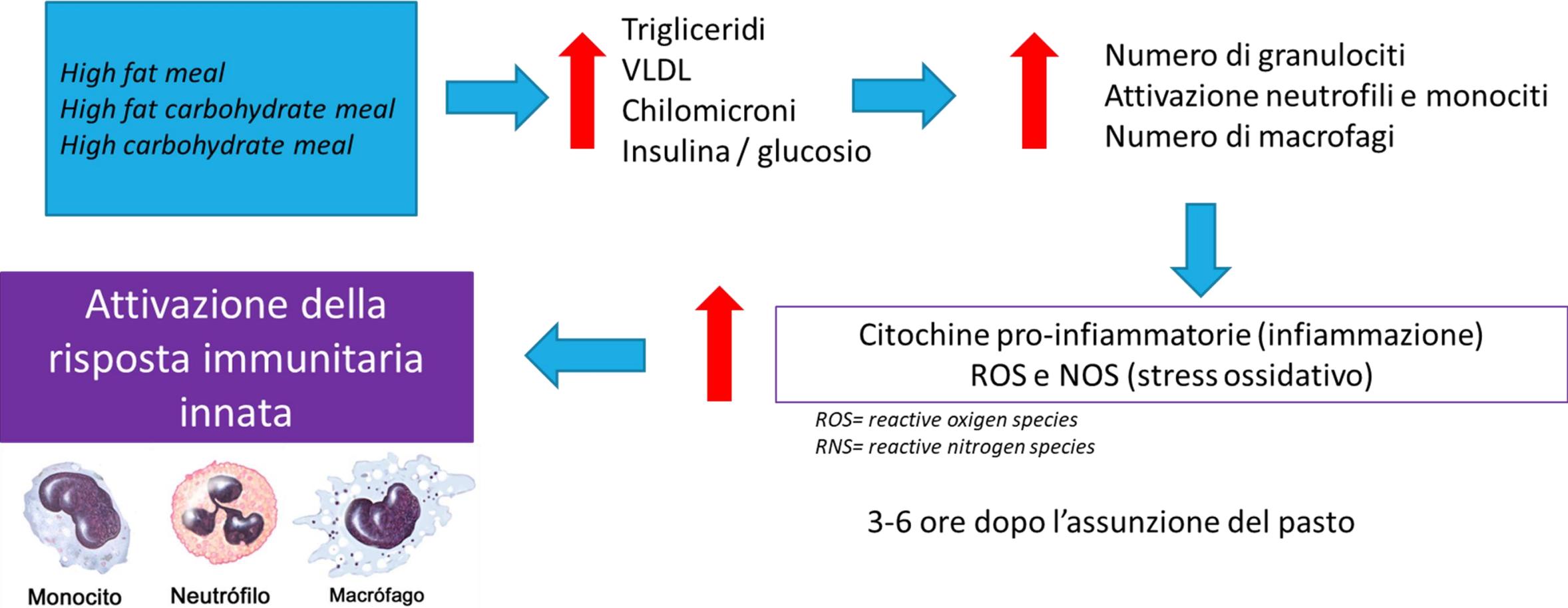
## ❖ Stress post-prandiale

## ❖ Obesità

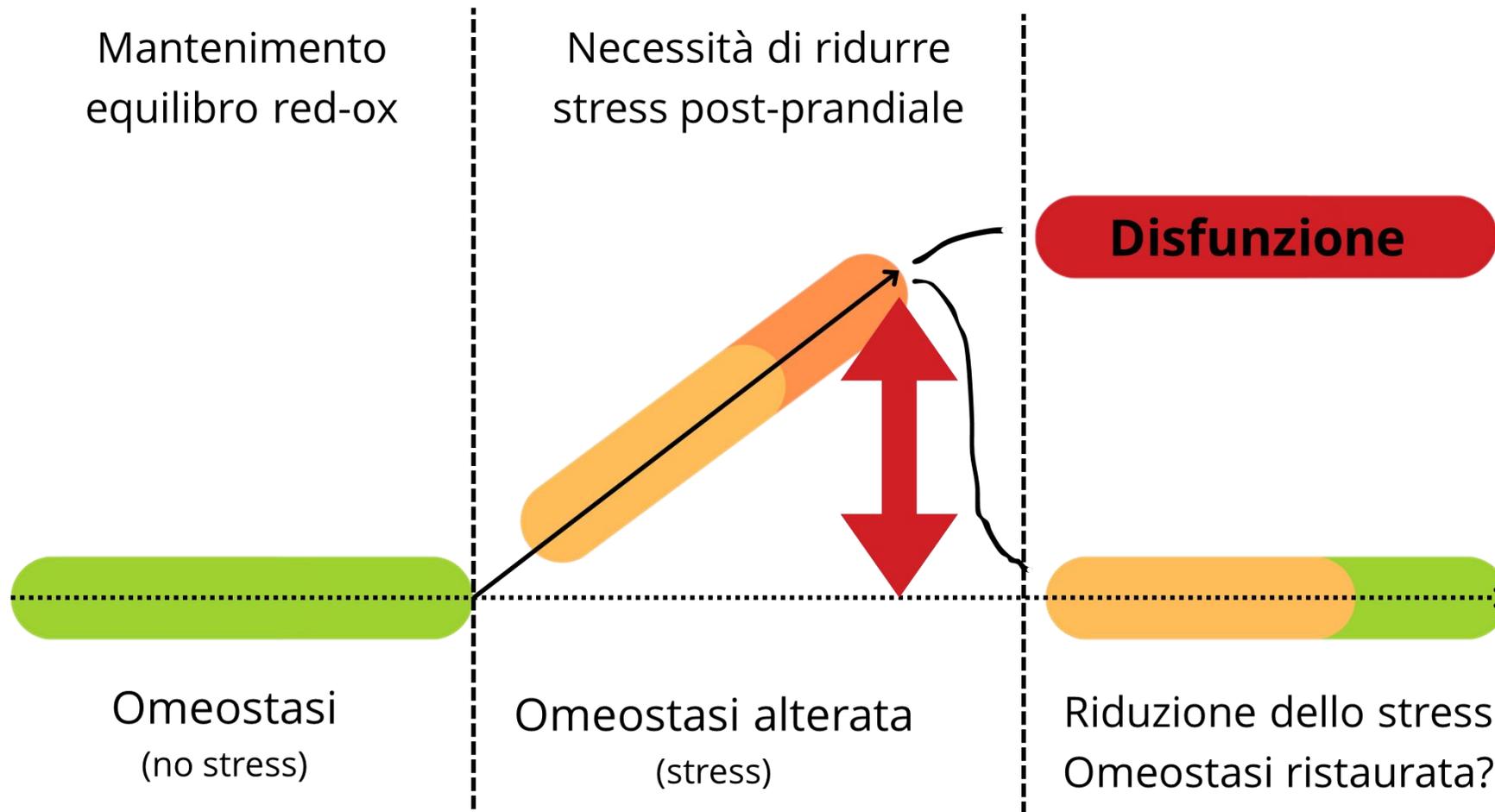
*l'inflammation cronica, di basso grado e persistente, è presente in numerose situazioni patologiche, quali per esempio l'infezione con HIV, e para-fisiologiche, come, in modo specifico, l'invecchiamento. La ricerca di un possibile fattore eziologico comune tra queste condizioni ha suggerito la possibilità che le alterazioni della permeabilità intestinale e la conseguente penetrazione nel circolo sistemico di endotossine batteriche (come LPS), possano essere uno dei trigger (o fattori scatenanti) condivisi. Questa ipotesi evidenzia il ruolo cruciale che l'intestino e il microbiota intestinale, l'insieme di microrganismi che popolano il nostro intestino, ricoprono nella modulazione del processo infiammatorio e nella conseguente insorgenza di condizioni patologiche o nell'acutizzazione di un quadro para-fisiologico.*

# Stress post-prandiale

Risposta immunitaria al cibo tipica di regimi alimentari nutrizionalmente sbilanciati che persiste nell'organismo per circa 6-8 ore dall'ingestione



# Come possiamo ridurre lo stress post-prandiale?



# Conseguenze e rimedi

Stato pro-infiammatorio bassale (di basso grado)



Reazione esagerata / pronunciata (aumento di citochine pro-infiammatorie e trigliceridi circolanti, ecc)

Infiammazione basale:

- Sindrome metabolica
- Diabete mellito tipo 2
- Obesità



# *Obesità*

Condizione associata a un basso ma persistente livello di infiammazione cronica del tessuto adiposo



# Obesity and overweight

1 March 2024

---

## Key facts

- In 2022, 1 in 8 people in the world were living with obesity.
  - Worldwide adult obesity has more than doubled since 1990, and adolescent obesity has quadrupled.
  - In 2022, 2.5 billion adults (18 years and older) were overweight. Of these, 890 million were living with obesity.
  - In 2022, 43% of adults aged 18 years and over were overweight and 16% were living with obesity.
  - In 2022, 37 million children under the age of 5 were overweight.
  - Over 390 million children and adolescents aged 5–19 years were overweight in 2022, including 160 million who were living with obesity.
-

## DATI 2016 (report precedente all'attuale)



**Health Topics** ▾

**Countries** ▾

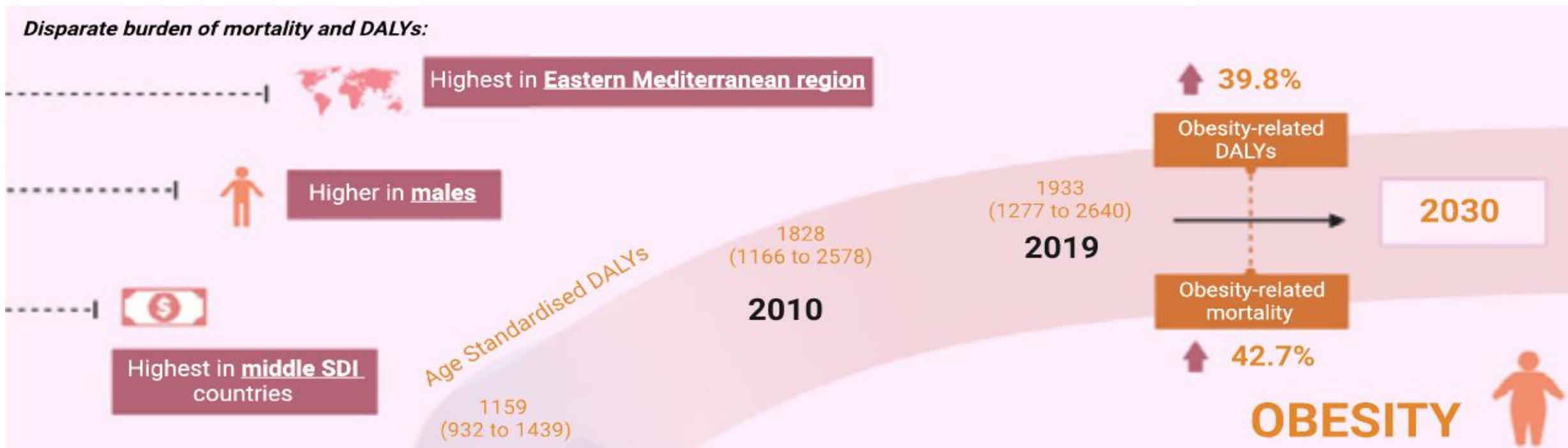
**Newsroom** ▾

**Emergencies** ▾

9 June 2021

### Key facts

- **Worldwide obesity has nearly tripled since 1975.**
- **In 2016, more than 1.9 billion adults, 18 years and older, were overweight. Of these over 650 million were obese.**
- **39% of adults aged 18 years and over were overweight in 2016, and 13% were obese.**
- **Most of the world's population live in countries where overweight and obesity kills more people than underweight.**
- **39 million children under the age of 5 were overweight or obese in 2020.**
- **Over 340 million children and adolescents aged 5-19 were overweight or obese in 2016.**
- **Obesity is preventable.**



*Chong et al., 2023 eClinicalMedicine*

DALYs (Disability Adjusted Life Years), che è la somma degli anni di vita persi per mortalità prematura (Years of Life Lost -YLLs) e degli anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale o di disabilità (Years of Life lived with Disability -YLDs).

# Obesità

L'aumento dell'obesità nell'età adulta è strettamente collegato ad una aumentata incidenza di patologie (diabete, malattie cardiovascolari, tumori)

Massa magra Vs. massa grassa



Il grasso intra-addominale è associato a malattie cardiovascolari e diabete tipo 2, ed rappresenta uno dei cinque sintomi usati per diagnosticare la sindrome metabolica.

*BMI: body mass index*

BMI	Classificazione
<18.5	Sottopeso
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sovrappeso
30-34.9	Obesità 1° grado
35-39.9	Obesità 2° grado
≥40	Obesità 3° grado



*Tessuto adiposo = organo endocrino*

Eccesso di nutrienti



% massa grassa  
Grasso viscerale



Modificazioni nel tessuto adiposo

Ipertrofia degli adipociti  
Modificazione funzionale dell'adipocita



Secrezione di leptina per parte degli adipociti

*Adipocita: cellula del tessuto adiposo. Secreta adipochine, come leptina (pro-infiammatoria) e adiponectina (anti-infiammatoria)*



Necrosi degli adipociti

Reclutamento di linfociti e monociti nel tessuto adiposo



Secrezione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, TNF-a)

Monociti → Macrofago pro-infiammatorio  
Interazione tra monociti i linfociti  
Sbilancio linfociti infiammatori / citotossici (CD4 vs. CD8)

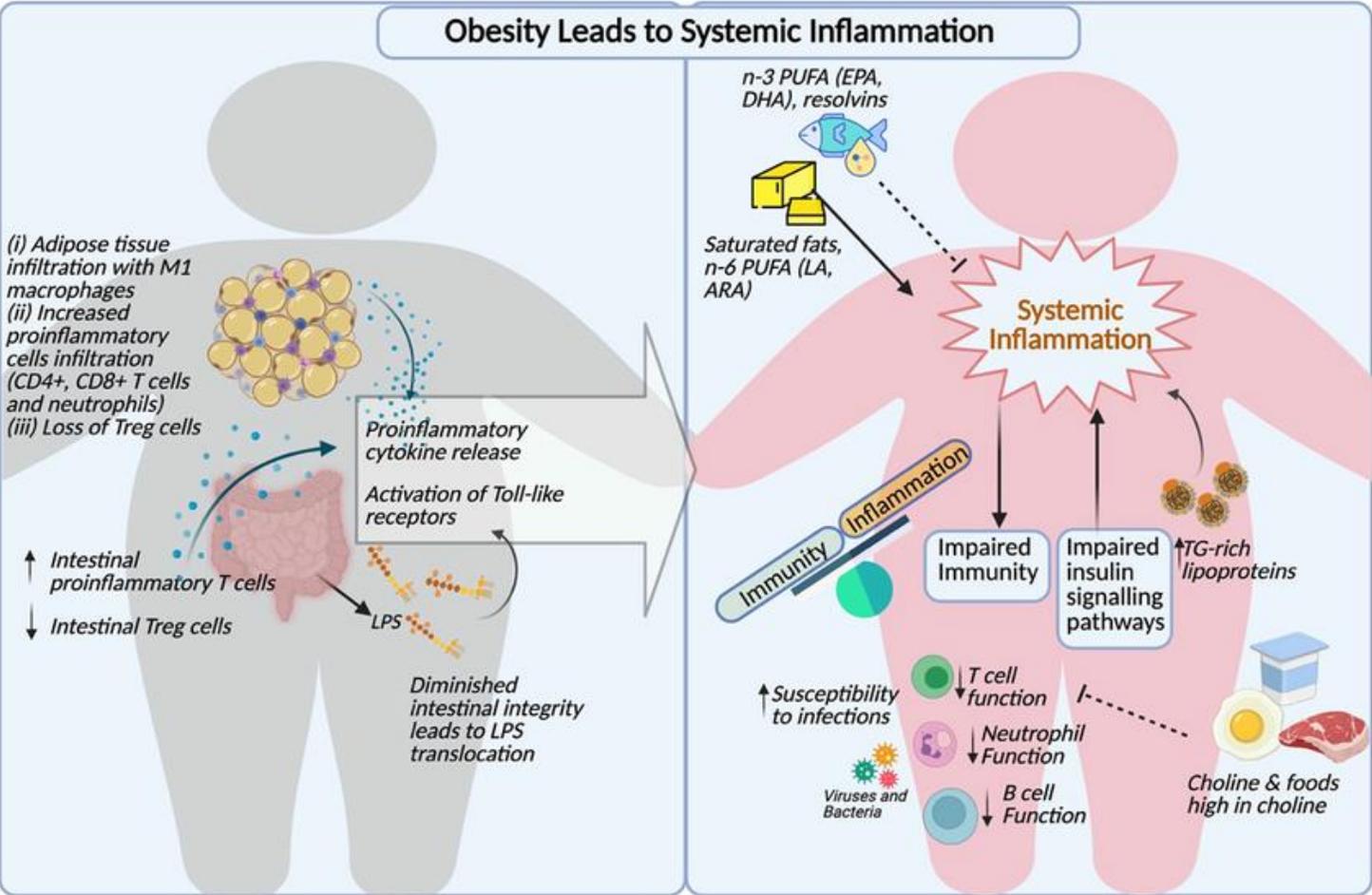
Stato infiammatorio



*Infiammazione locale e sistemica*

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'obesità, in particolare quella viscerale, è caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado. Di fronte ad un cronico eccesso di nutrienti il tessuto adiposo va incontro a modificazioni di tipo adattativo tese a soddisfare le esigenze metaboliche. Parallelamente all'ipertrofia degli adipociti si assiste ad una modificazione di tipo funzionale dell'adipocita caratterizzata da un alterato pattern di secrezione delle adipochine. L'organo adiposo in toto va incontro inoltre a modificazioni nella composizione cellulare, incluse alterazioni nel numero, fenotipo e localizzazione di cellule stromali e del sistema immunitario. Il tessuto adiposo dei soggetti obesi, ed in particolare dei soggetti obesi con disfunzione metabolica, è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio con macrofagi attivati, linfociti T e adipociti disfunzionanti. Questa condizione si traduce in un aumento dell'espressione e della secrezione di adipochine ad azione pro infiammatoria in grado di determinare a livello sistemico uno stato di infiammazione di basso grado, di peggiorare la sensibilità insulinica e di contribuire allo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari associate all'obesità. L'insieme delle evidenze raccolte negli ultimi anni ha rivelato che l'alterazione del cross talk tra adipociti e cellule del sistema immunitario è fondamentale nel determinare l'infiammazione a livello del tessuto adiposo

La presenza di macrofagi nel tessuto adiposo viscerale è stato correlato all'insulino-resistenza associata all'obesità centrale.



# Obesità e diabete mellito tipo 2

## Diabete mellito tipo II

Sindrome che comprende un gruppo di malattie metaboliche dovute ad un difetto di secrezione e/o di azione dell'insulina, caratterizzate dalla presenza di iperglicemia e dalla comparsa a lungo termine di complicanze croniche a carico di vari organi, in particolare occhi, rene, nervi, cuore e vasi sanguigni.

Insulino-resistenza → correlato con la presenza aumentata di cellule T (Th1 e Th17) nel tessuto adiposo

Circonferenza della vita → correlata con la secrezione aumentata di IFN-gamma, risposta dai Th1



**Infiammazione**

# Diabetes

5 April 2023

---

## Key facts

- The number of people with diabetes rose from 108 million in 1980 to 422 million in 2014. Prevalence has been rising more rapidly in low- and middle-income countries than in high-income countries.
- Diabetes is a major cause of blindness, kidney failure, heart attacks, stroke and lower limb amputation.
- Between 2000 and 2019, there was a 3% increase in diabetes mortality rates by age.
- In 2019, diabetes and kidney disease due to diabetes caused an estimated 2 million deaths.
- A healthy diet, regular physical activity, maintaining a normal body weight and avoiding tobacco use are ways to prevent or delay the onset of type 2 diabetes.
- Diabetes can be treated and its consequences avoided or delayed with diet, physical activity, medication and regular screening and treatment for complications.

# Obesità e diabete mellito tipo 2

Insulino-resistenza → correlato con la presenza aumentata di cellule T (Th1 e Th17) nel tessuto adiposo

Circonferenza della vita → correlata con la secrezione aumentata di IFN-gamma, risposta dai Th1



**Infiammazione**

- ✓ La distribuzione del grasso (adiposità) nel corpo è il fattore di rischio chiave per lo sviluppo sia del Diabete Mellito Tipo 2 che delle malattie cardiovascolari (CVD)
- ✓ La distribuzione del grasso addominale, particolarmente l'adiposità viscerale aumenta il rischio di dislipidemia, dell'intolleranza al glucosio, e dei disturbi cardiovascolari

# Approccio per la cura dell'obesità

- Approccio dietetico nutrizionale (rapporto carboidrati-proteine-lipidi)
- Attività fisica
- Terapia farmacologica
- Educazione terapeutica
- Chirurgia bariatrica
- Nutraceutica: curcuma, fibre, ecc

*Riabilitazione metabolica-nutrizionale-psicologica*



# Riassumendo...

- Infiammazione: risposta infiammatoria, cellule coinvolte
- *Inflammaging*
- Stress post-prandiale
- Obesità

*Prossima lezione... Il microbiota intestinale*