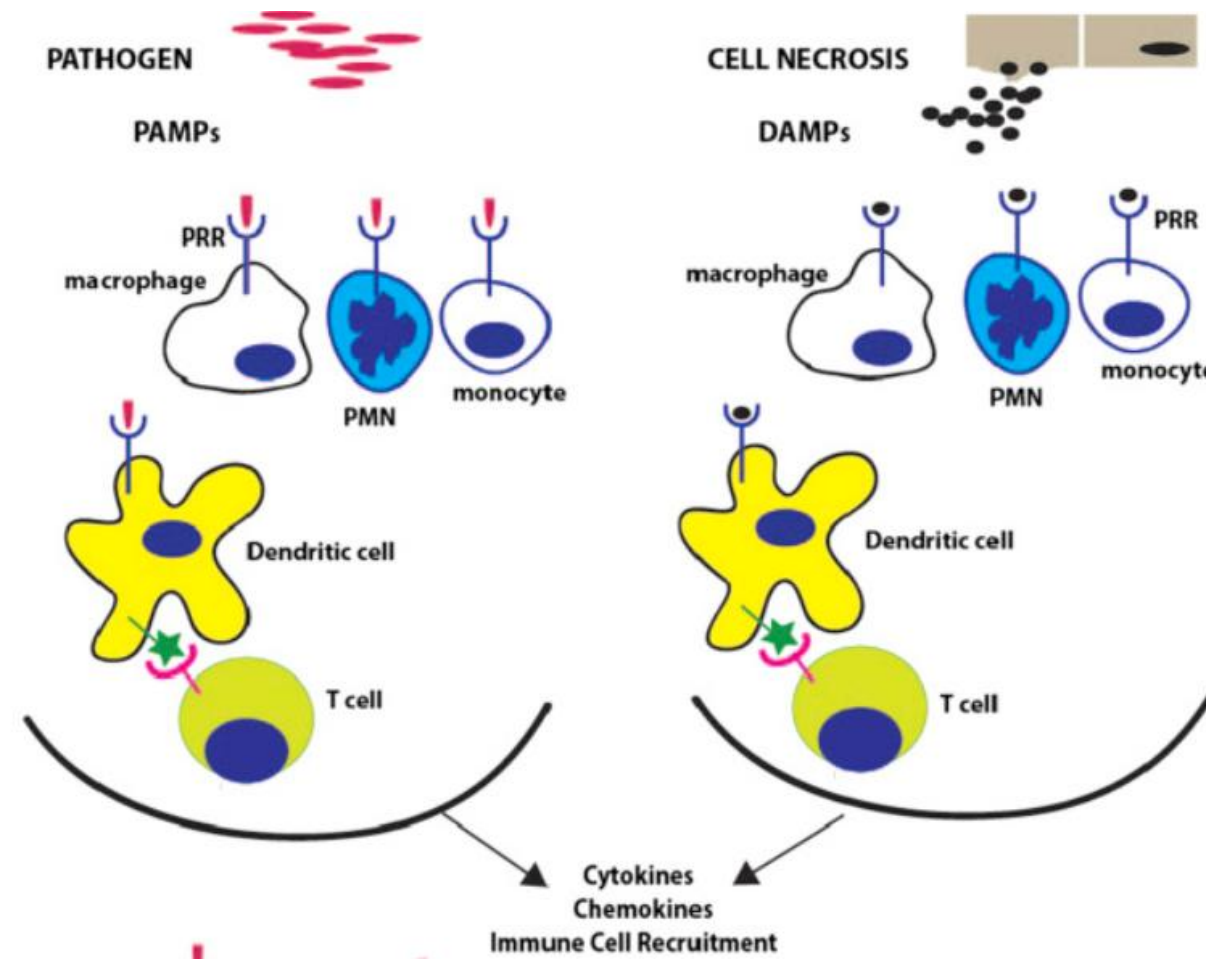


ARGOMENTO 2

SISTEMA IMMUNITARIO INNATO E INFIAMMAZIONE

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

Immunità innata: la difesa naturale dell'organismo

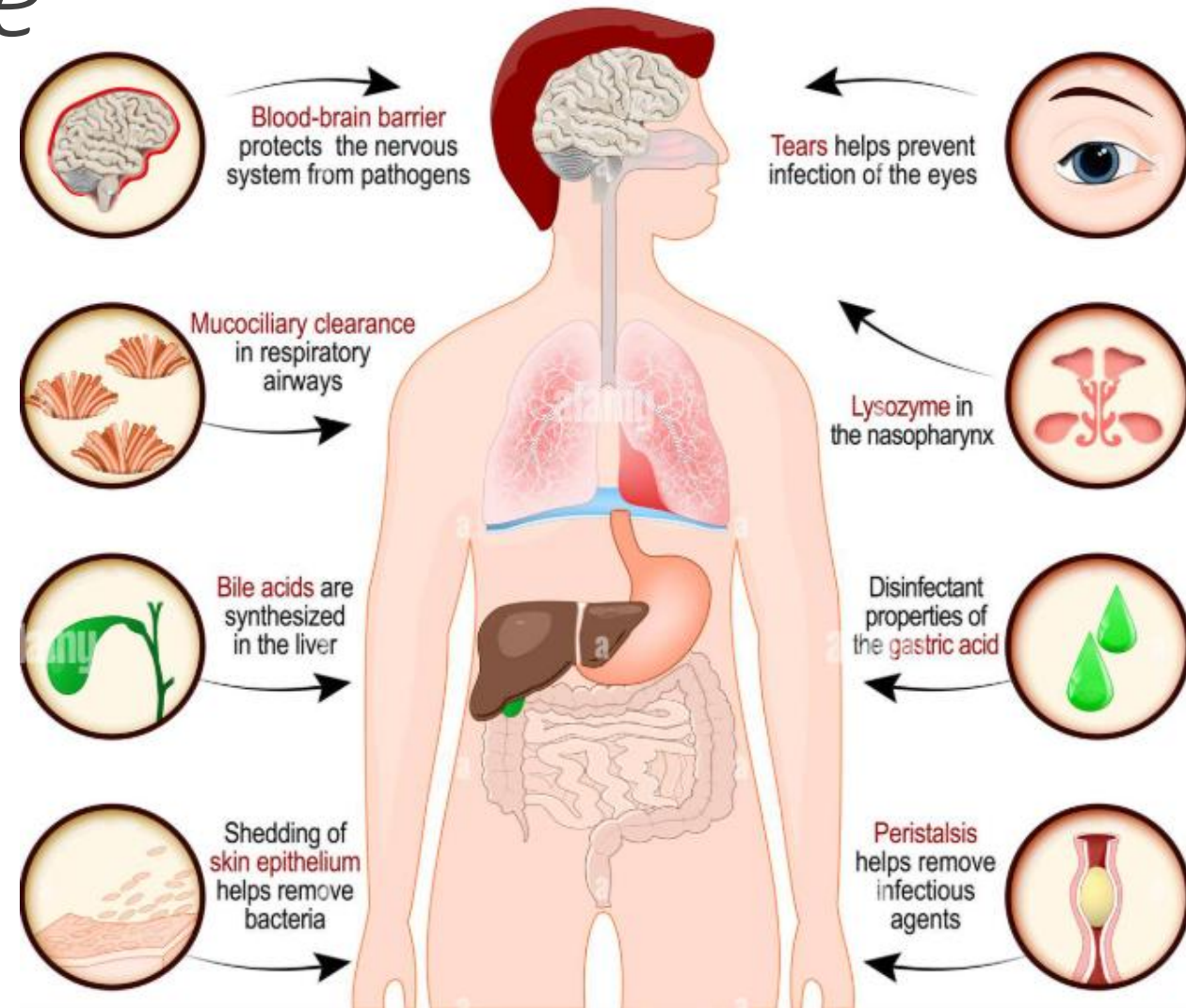


Sistema immunitario innato

- 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 plucicellulari, 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.

Barriere fisiche e chimiche

- Pelle: barriera meccanica e chimica
- Mucose: muco e ciglia intrappolano e rimuovono i patogeni
- pH gastrico acido
- Microbiota: competizione con i patogeni



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

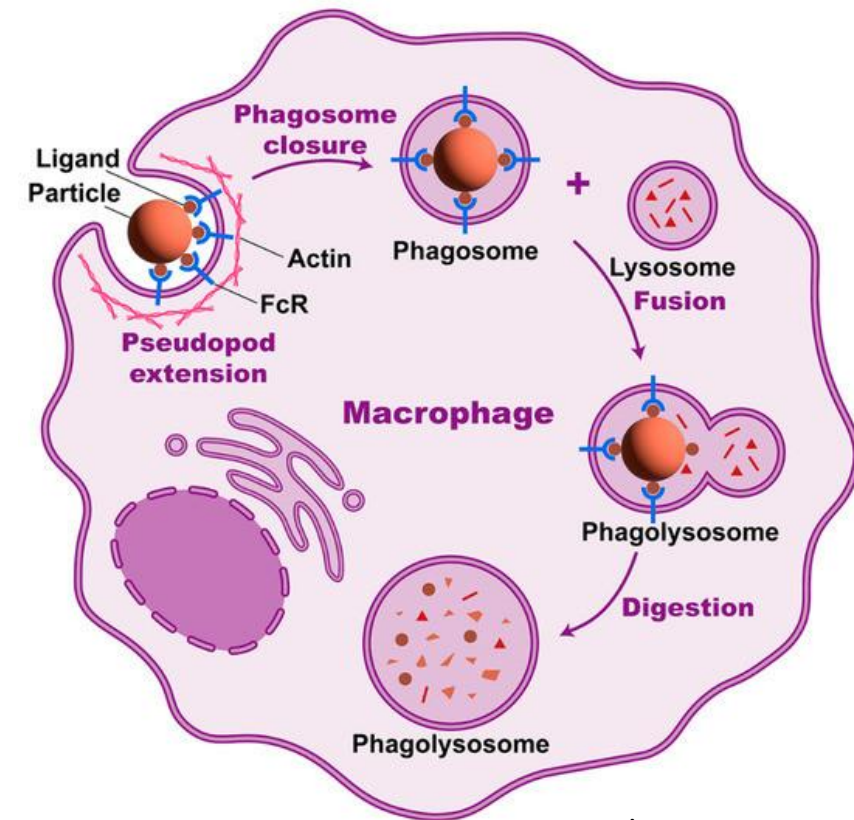
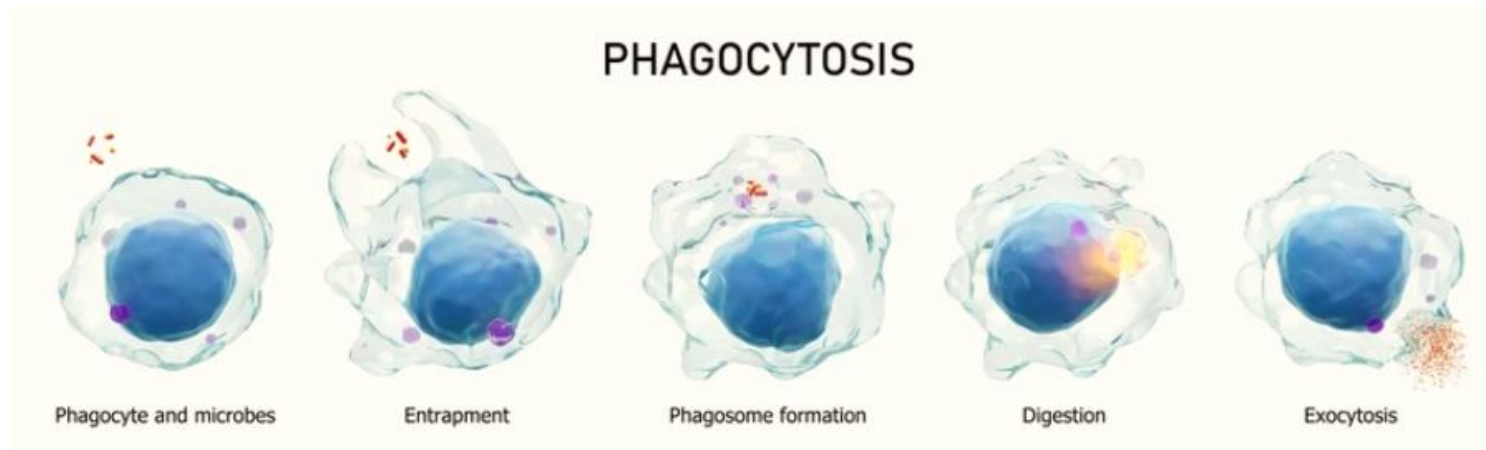
Cellule sentinella

Fagocitosi: come agiscono i fagociti?

1. Riconoscimento del patogeno
2. Ingestione (fagosoma)
3. Distruzione (fusione con lisosoma)



Eliminazione del microorganismo



Riconoscere il nemico: PRR e PAMPs

- I recettori dell'immunità innata (PRR) riconoscono motivi comuni dei patogeni (PAMPs)
- Attivano vie di segnalazione che portano alla produzione di citochine e infiammazione

Esempi: TLR, NLR, RLR, CLR.

INNATE IMMUNE SYSTEM



Neutrophil



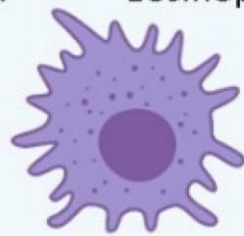
Basophil



Eosinophil



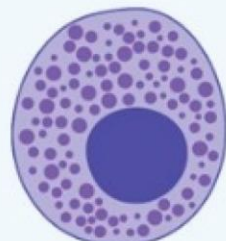
Monocyte



Macrophage



Mast cell

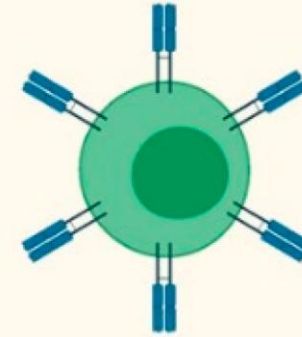


Natural killer

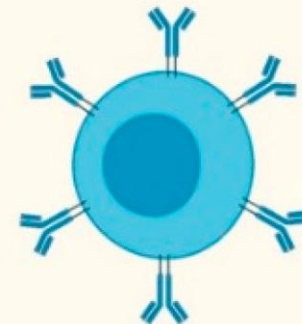


Dendritic cell

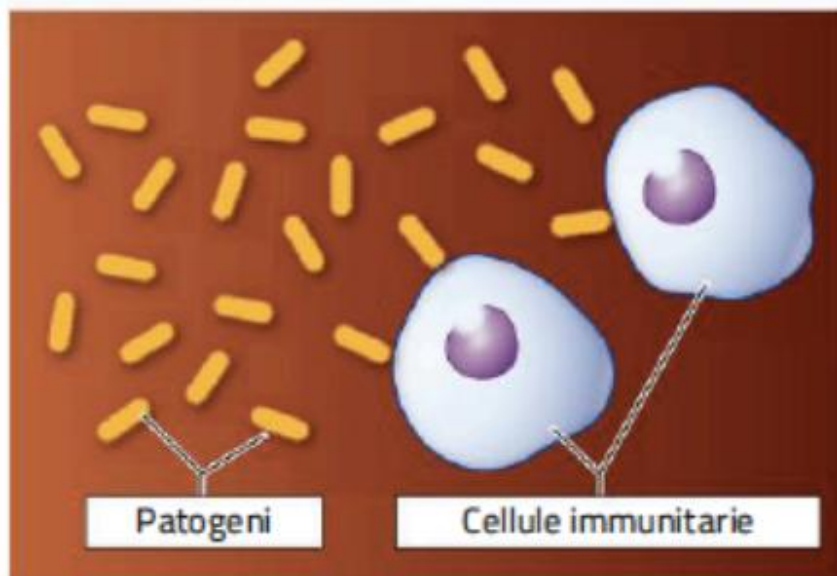
ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM



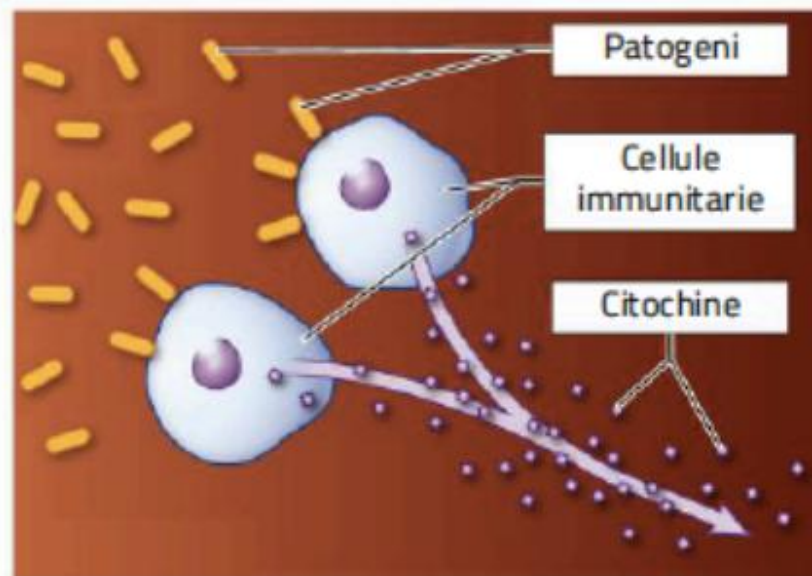
T lymphocyte



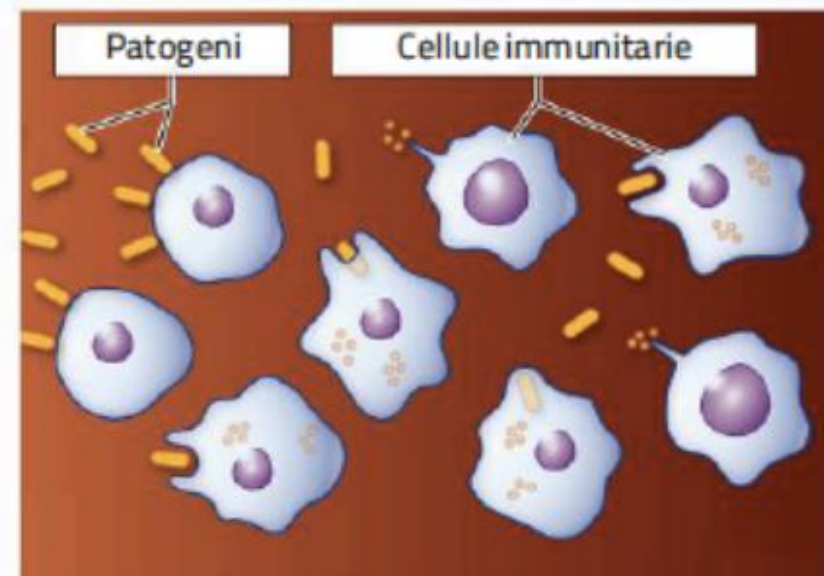
B lymphocyte



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

Cosa succede quando l'immunità innata «fallisce»?

- Difetti dell'immunità innata → infezioni ricorrenti
- Eccessiva attivazione → infiammazione cronica e danno tissutale
- Le cellule dendritiche presentano gli antigeni ai linfociti T
- Attivano la risposta adattativa e la memoria immunitaria

L'immunità innata guida l'immunità adattativa

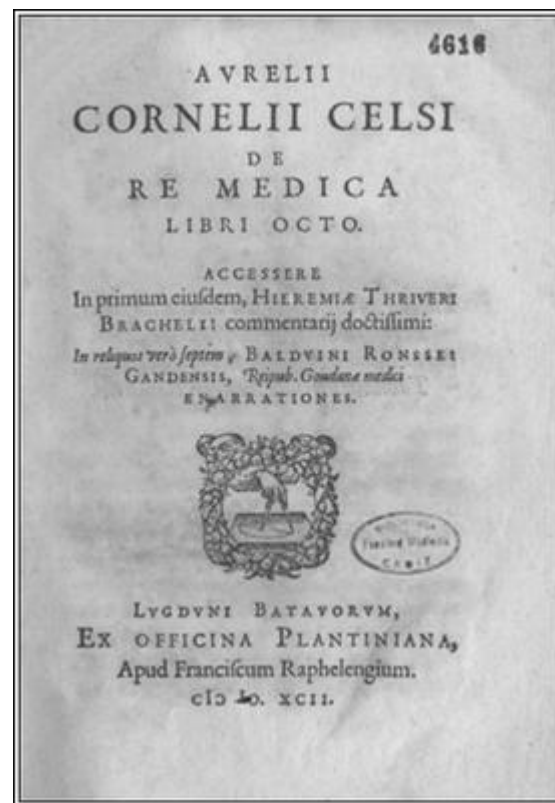
Esempi: sepsi, malattie infiammatorie croniche.

Infiammazione

Meccanismo tipico dell'immunità innata che avviene in risposta ad un agente lesivo. Costituisce una risposta protettiva, il cui obbiettivo 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 (?)

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.

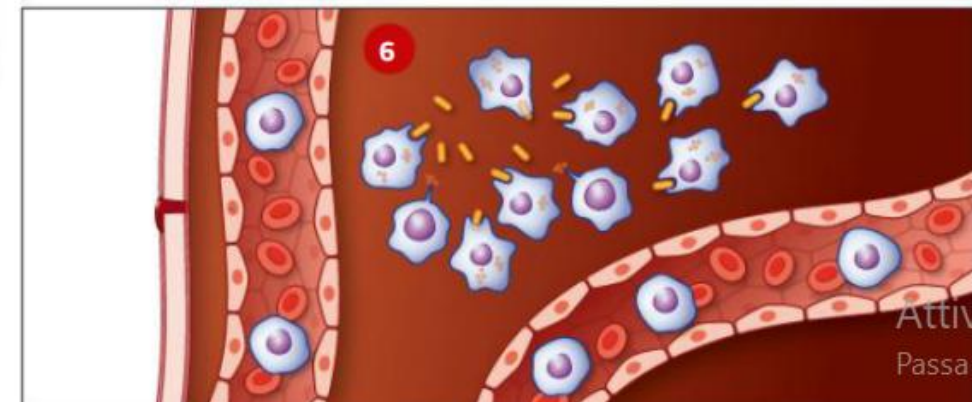
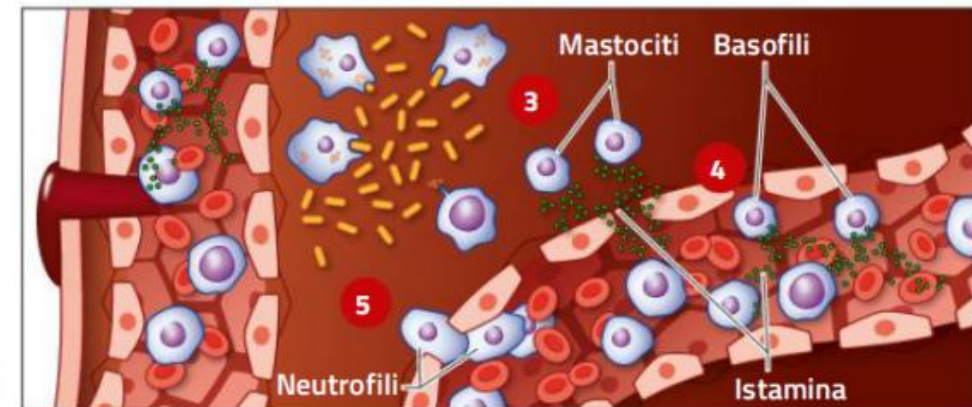
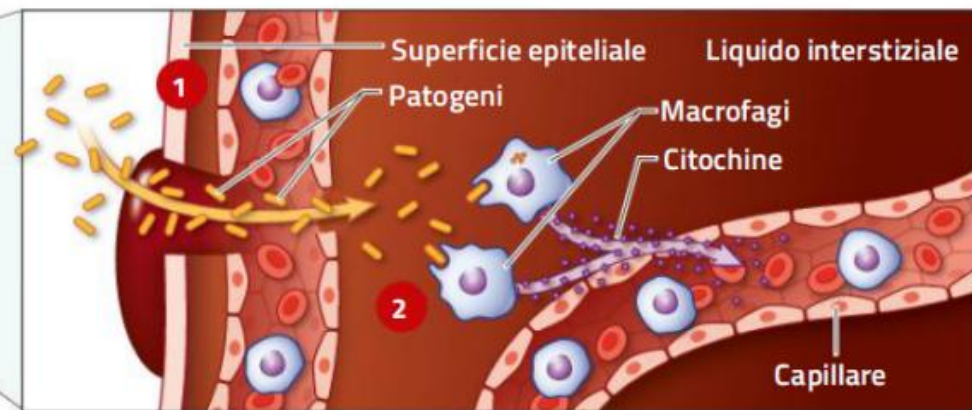
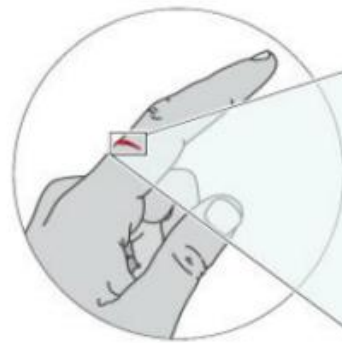
2 I macrofagi che si trovano nei tessuti intorno al taglio iniziano a fagocitare i patogeni e a rilasciare citochine, richiamando fagociti e altri tipi di globuli bianchi nel sito.

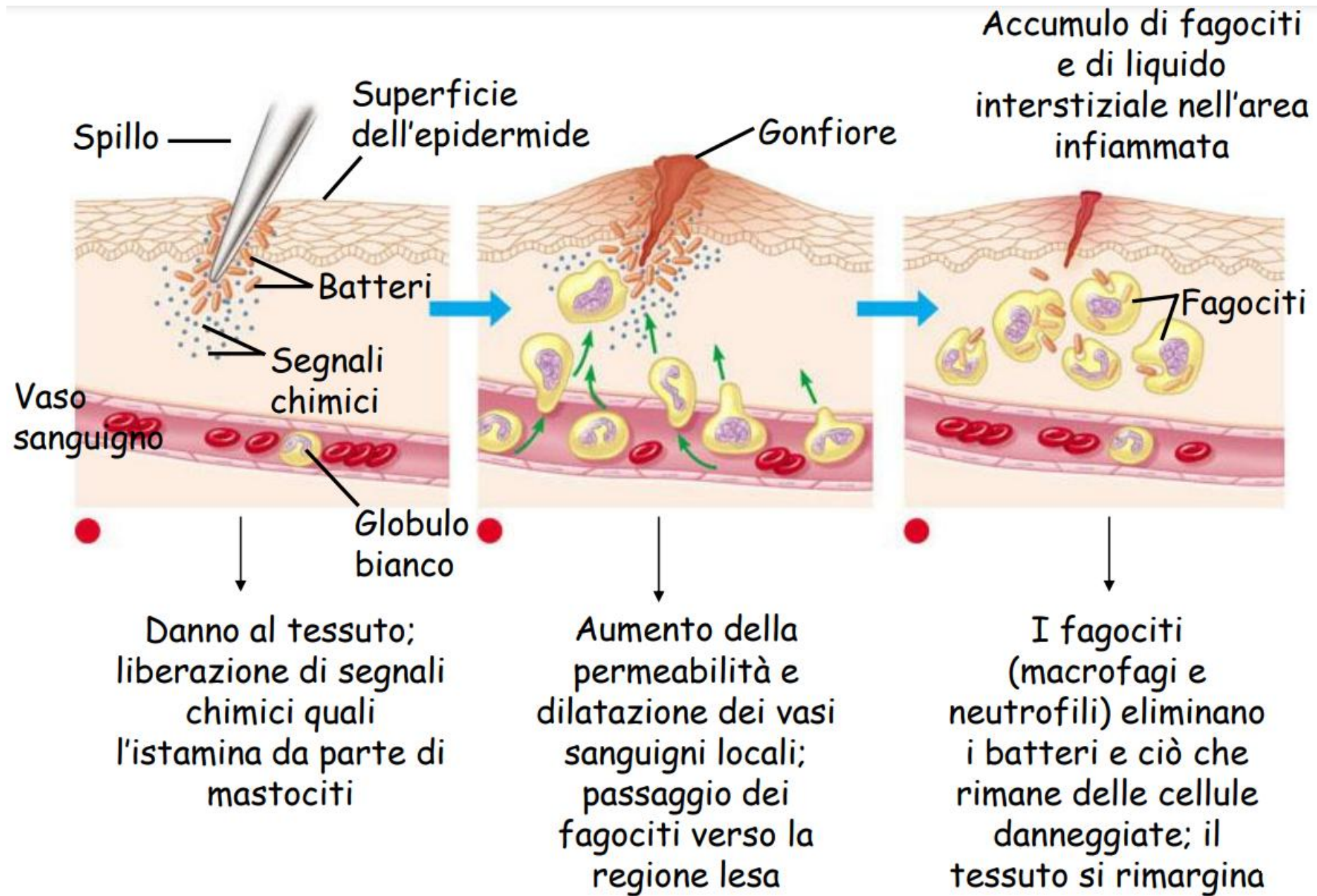
3 I basofili in circolo nel sangue e i mastociti presenti nei tessuti innescano la risposta infiammatoria rilasciando istamina.

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.

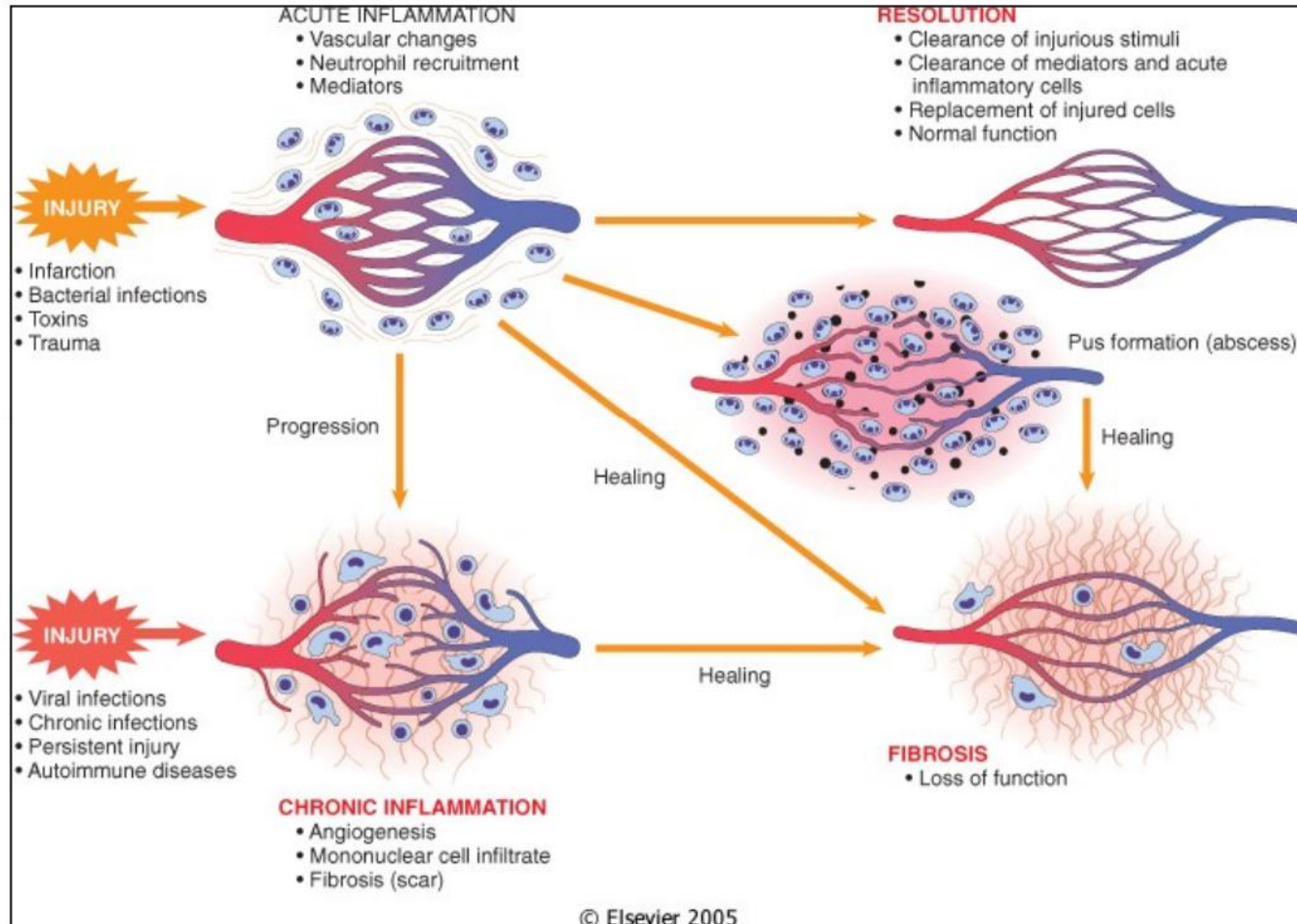
6 La risposta infiammatoria prosegue fino alla completa eliminazione dei patogeni e la pelle si rigenera.

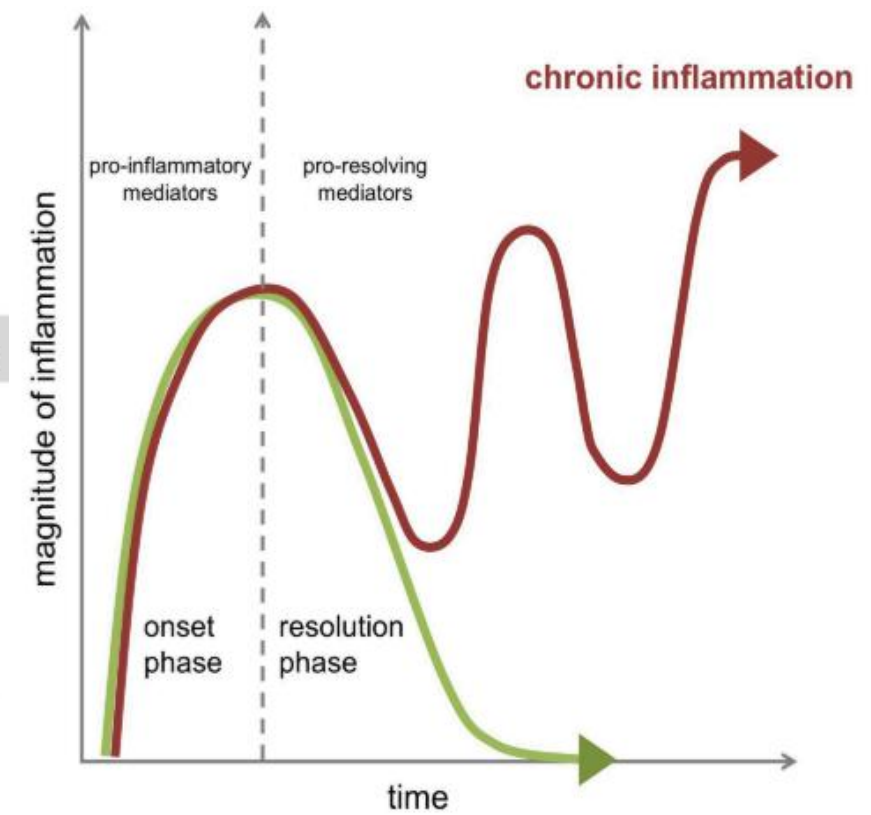
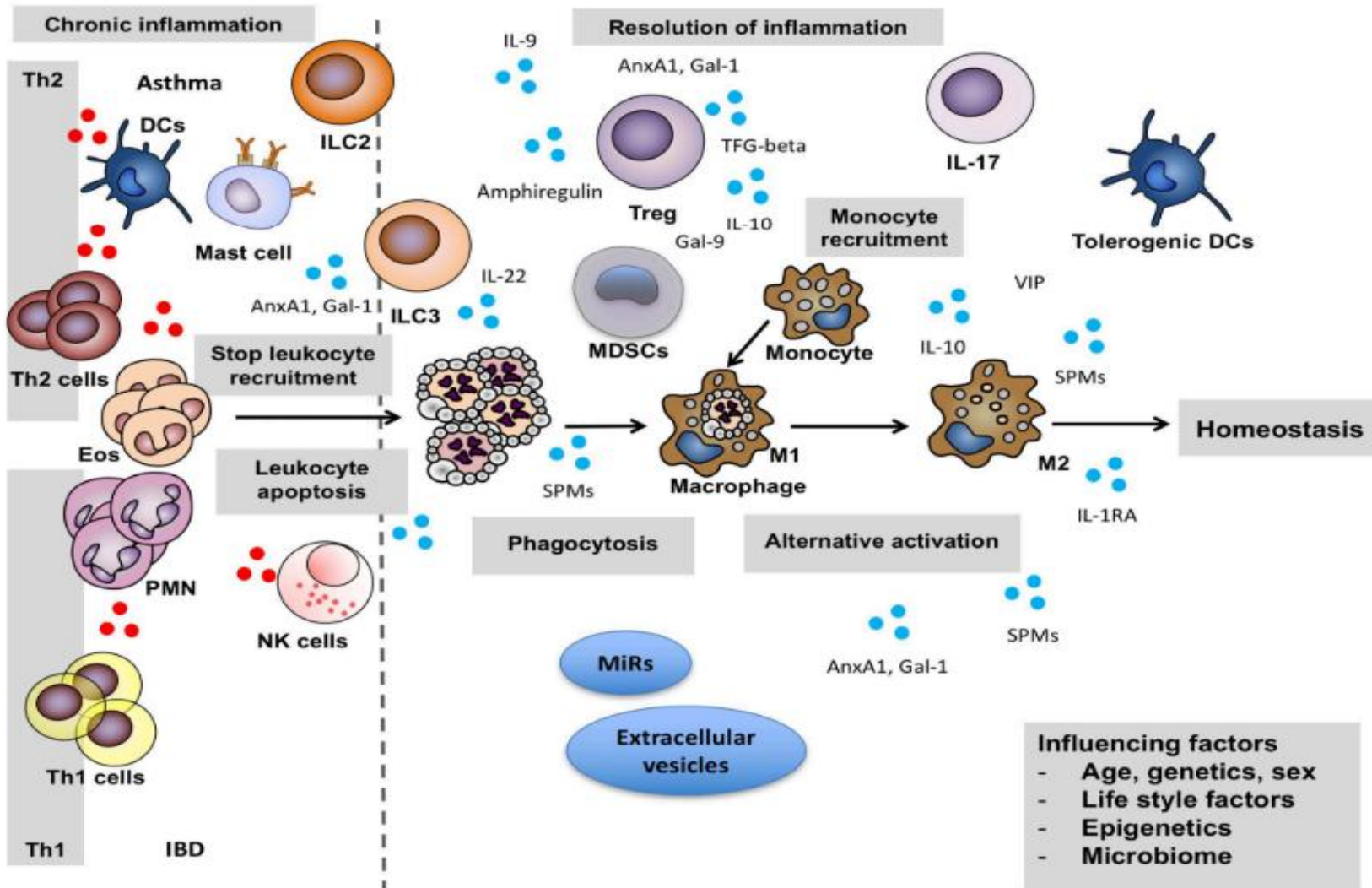




Infiammazione acuta Vs. cronica

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





Barnig et al., Front. Immunol 2019

Infiammazione acuta: cause

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

Infiammazione e nutrizione

❖ Stress post-prandiale

❖ Obesità

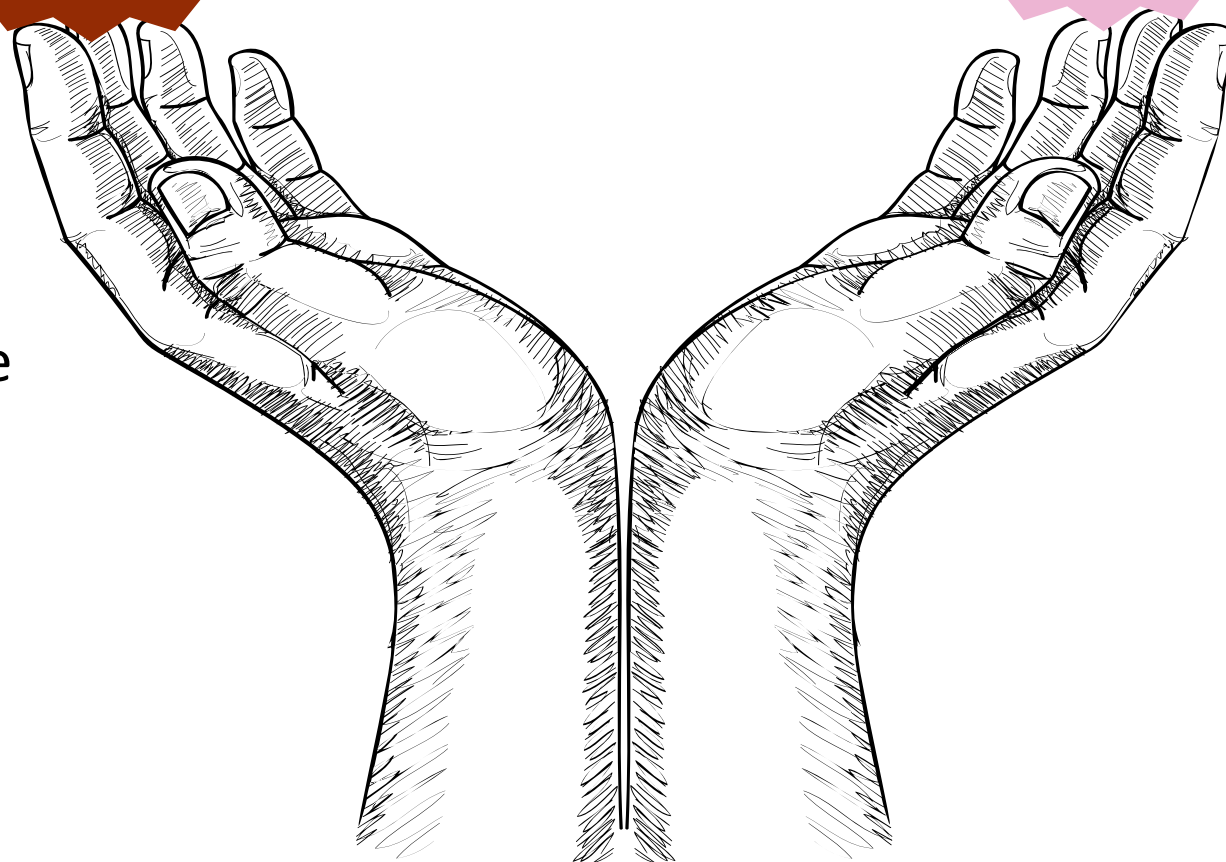
ACUTA

CRONICA

Stress postprandiale

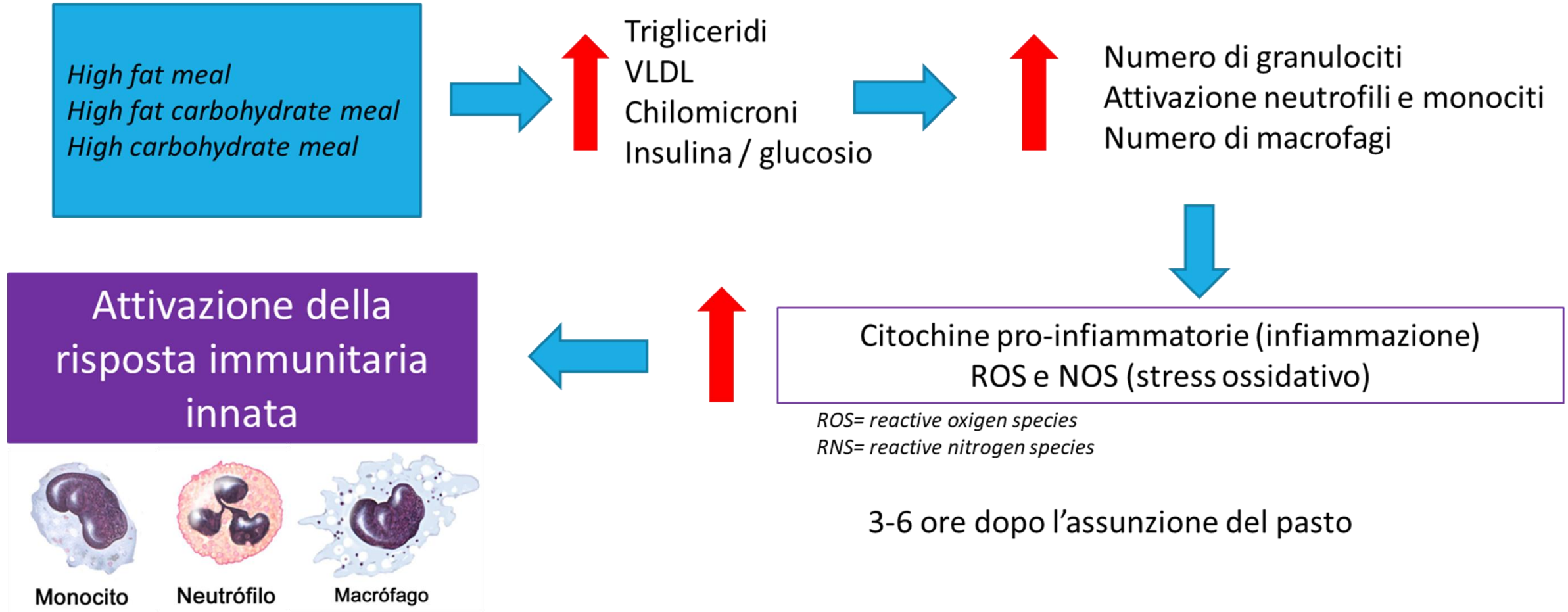
Inflammaging

Obesità

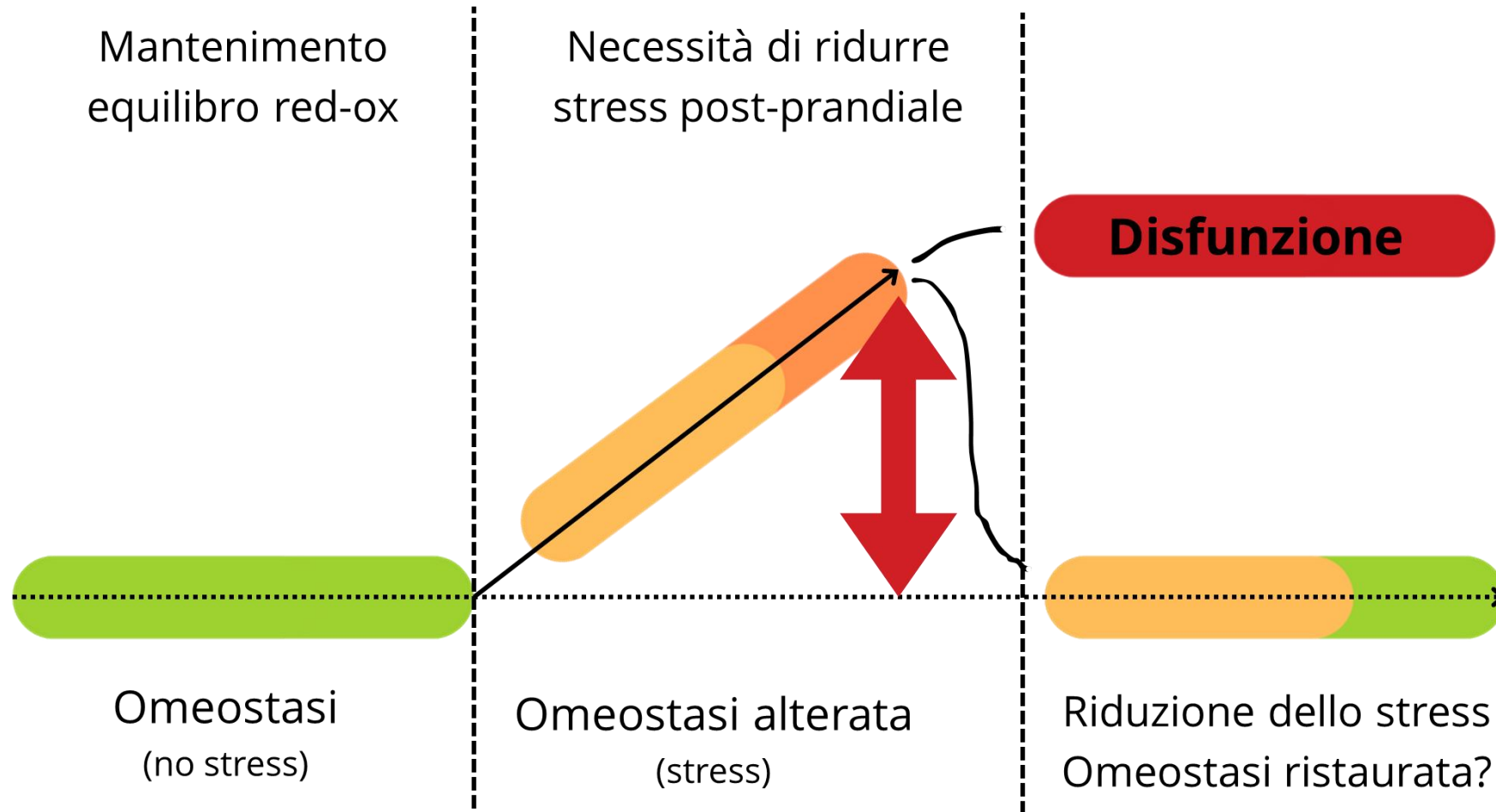


Stress post-prandiale

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

L'**obesità** è una malattia cronica complessa e recidivante caratterizzata da un'inflammazione cronica di basso grado e all'accumulo patologico di grasso corporeo, con conseguenze importanti.



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)

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>



Health Topics ▾

Countries ▾

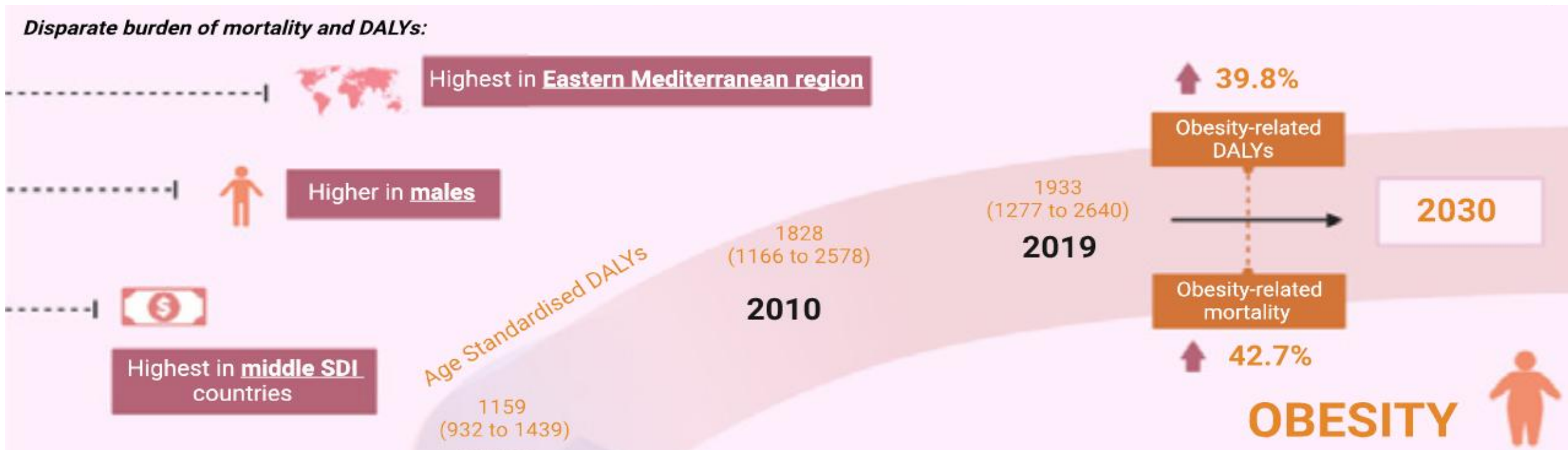
Newsroom ▾

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.

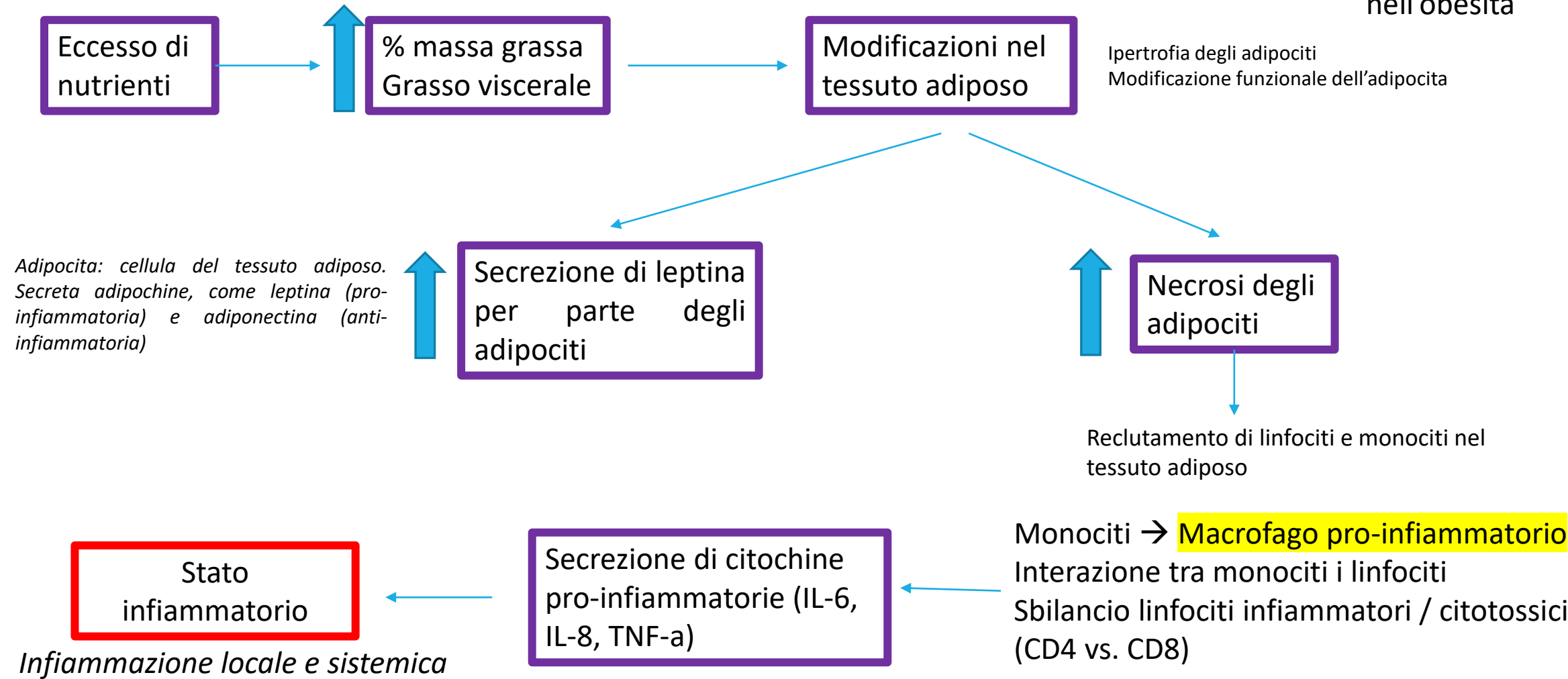
BMI: body mass index

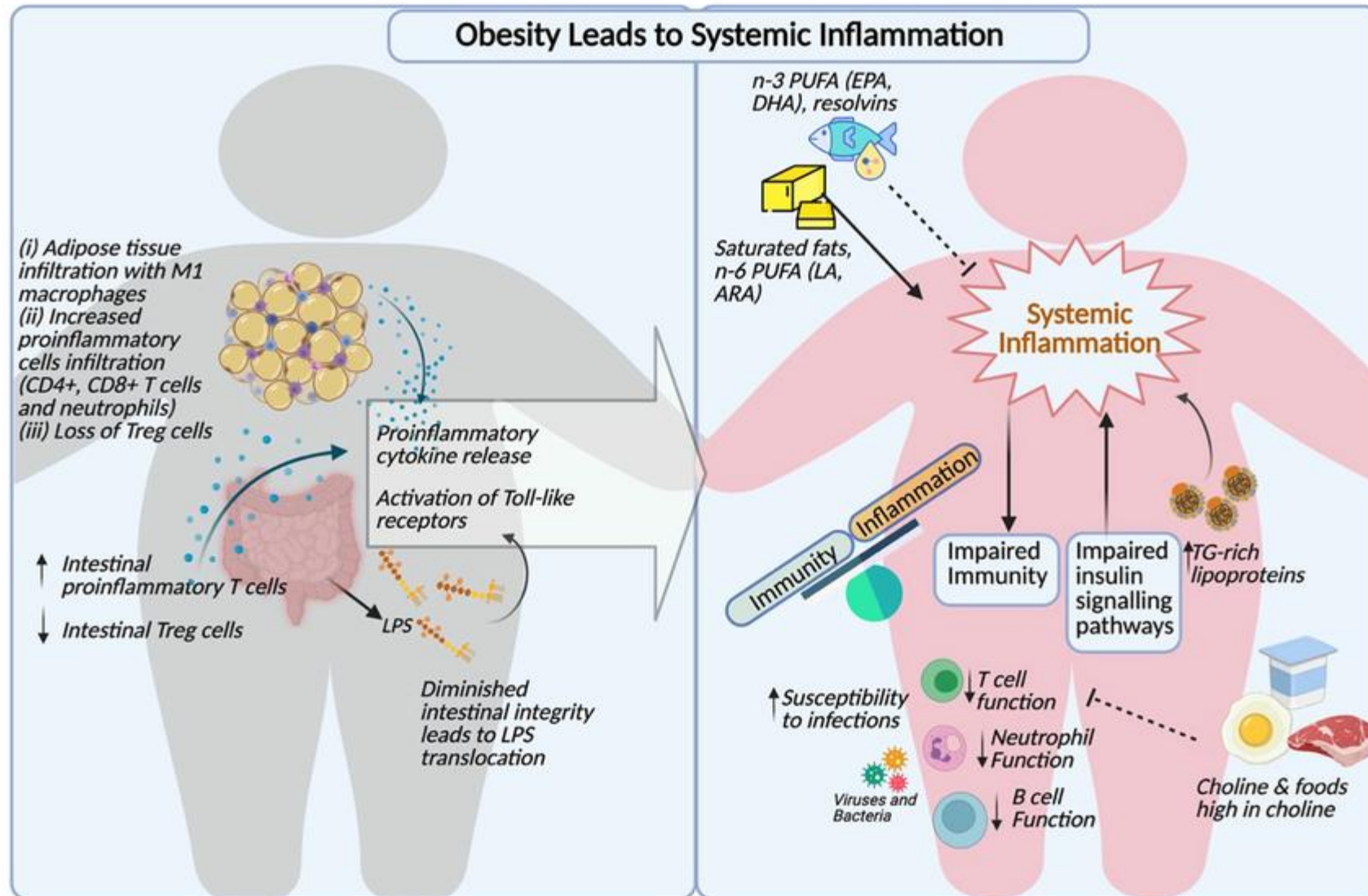
BMI	Classificazione
<18.5	Sottopeso
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sovrappeso
30-34.9	Obesità 1° grado
35-39.9	Obesità 2° grado
≥40	Obesità 3° grado



Nota: I macrofagi M1 (pro-infiammatori) sono il tipo cellulare più rappresentativo nell'obesità

Tessuto adiposo = organo endocrino





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

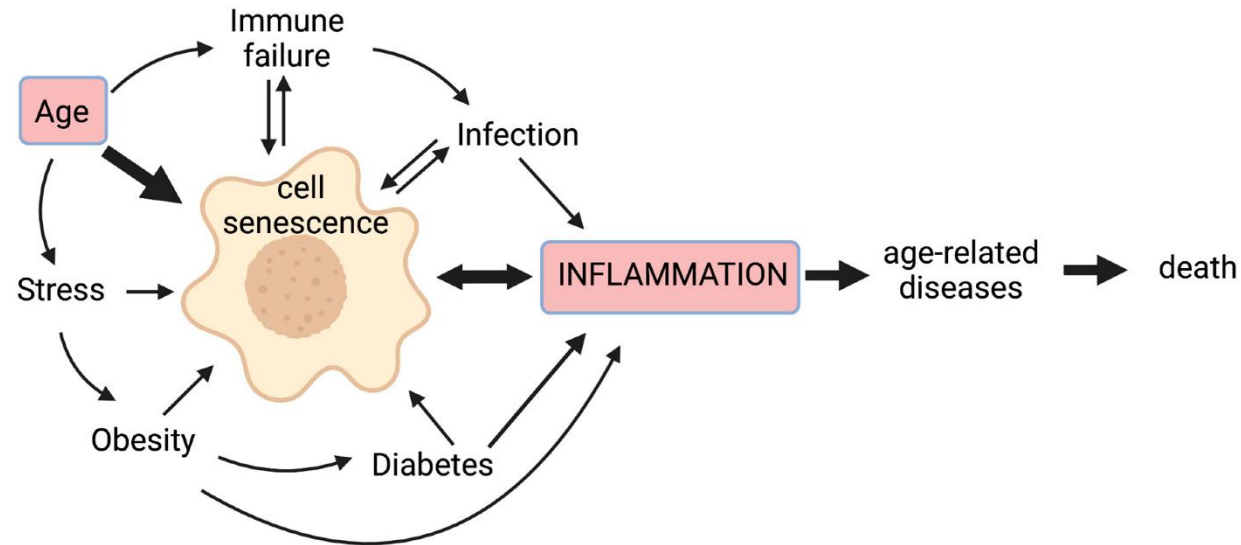
Riabilitazione metabolica-nutrizionale-psicologica



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



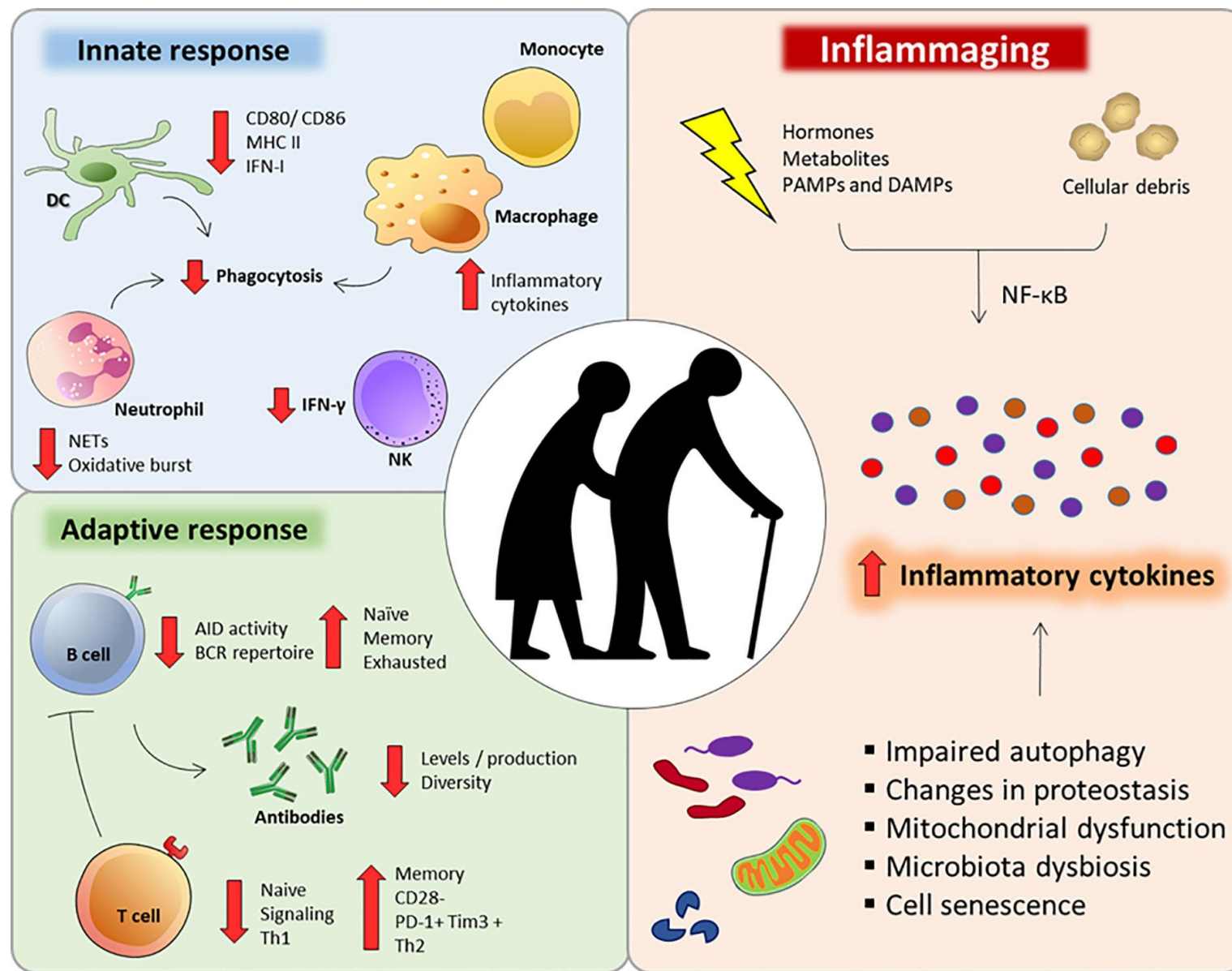
Inflammaging: caratteristiche

- ❑ 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

Riassumendo...

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

Prossima lezione... Il microbiota intestinale