

PROGETTO



# Un modello del sistema immunitario

*Giusto Nardi*

scrittore e divulgatore scientifico, già docente di Sistemi Automatici

## *Introduzione*

Il modello che si propone utilizza il linguaggio della teoria dei sistemi pur facendo riferimento a contenuti tipici della fisiologia. Ha la finalità di dare un contributo all'abbattimento delle barriere tra le discipline e rendere fruibile ad un vasto pubblico questioni scientifiche particolari.

Per sviluppare un tale lavoro è stato prioritario stabilire una efficace comunicazione tra soggetti aventi preparazione di base molto diversa: *biologi* e *ingegneri*, intesi come attori di ambiti culturali diversi e spesso non comunicanti. Alcuni contenuti, tra quelli proposti, risultano infatti totalmente ermetici per i primi, altri lo sono per i secondi.

Si può affermare che si è messo in atto una comunicazione scientifica tra due mondi diversi che assumono a turno il ruolo degli *esperti* e quello del *pubblico*.

In mancanza di questa comunicazione sarebbe stato prodotto un lavoro non leggibile, né da parte dei biologi né da parte degli ingegneri, così come veniva fatto notare da alcuni lettori in occasione della pubblicazione di *Covid, una lettura interdisciplinare* su altra rivista citata in bibliografia.

Il contesto nel quale si è operato, in sede progettuale, è stato quello della scuola secondaria e della università (corso di fisiologia e corso di elettronica biomedica).

Tale scelta è scaturita dalla disponibilità degli interlocutori: allievi della scuola secondaria di riferimento (Villaggio dei Ragazzi di Maddaloni), poi transitati alla università quali studenti di biologia e ingegneria, che hanno costituito un unico gruppo di lavoro.

La procedura seguita è stata molto semplice e immediata, centrata sul seguente metodo: il gruppo ha proceduto alla lettura di alcune pagine di testi di fisiologia (citati in bibliografia) e alla traduzione degli stessi in *linguaggio ingegneristico*, partendo da questioni molto attuali, quale può essere considerato il sistema immunitario in un momento di pandemia, e capace di destare interesse in un vasto pubblico.

Si è andati, in particolare, alla ricerca delle controreazioni, soffermandosi sui complessi meccanismi dell'omeostasi, ponendo quindi l'alterazione di questa all'origine delle patologie, e sui disturbi che portano all'autoimmunità. Per effetto di questa ricerca, il modello prodotto è risultato focalizzato sulla controreazione e sulla conseguente regolazione.

Il completamento e perfezionamento di una tale rappresentazione dipende dalla individuazione dei loop in retroazione, responsabili della efficacia della controreazione, impresa ardua se non si conoscono dettagliatamente i collegamenti funzionali tra le parti del sistema, a dimostrazione della necessità di una stretta interazione tra le discipline.

Vengono affrontati e *tradotti* i seguenti punti: omeostasi e sistemi di controllo; la comunicazione; la retroazione; il controllo della temperatura corporea; cenni di anatomia del sistema immunitario; l'infiammazione; i disturbi del sistema immunitario; l'immunoterapia.

Si procederà con una diffusa attività di comunicazione destinata agli allievi delle scuole secondarie, ad opera di *biologi*, che dovranno parlare come se fossero *ingegneri*, e viceversa, al fine di mostrare la utilità dell'approccio sistemico per la soluzione di problemi complessi e per una ricaduta in termini di interesse per la fisiologia in generale, nella convinzione che «niente di quello che l'uomo può immaginare non esista già in natura» (A. Einstein).

Questo lavoro è parte di un progetto che dovrà proseguire con lo studio dei sensori (sistema visivo, uditivo ecc.), degli attuatori (sistema muscolare e scheletrico), delle pompe (sistema circolatorio e linfatico), dell'energia (produzione ed accumulo), della comunicazione (locale e remota), dei materiali (quelli usati per l'uomo e quelli usati dall'uomo), della biomimetica.

### 1.1. *Omeostasi e sistemi di controllo*

Il corpo umano non è un sistema isolato in quanto comunica e ha scambi di energia e di informazioni con altri sistemi. È un sistema aperto e come tale interagisce con l'ambiente, così come illustrato nella fig.1 dove è riportato un modello energetico semplificato. Diventa pertanto rilevante il mantenimento, in presenza di disturbi, delle caratteristiche dell'ambiente interno al variare di quelle dell'ambiente esterno e dell'attività svolta.

L'*omeostasi* è la capacità del sistema interno di mantenere in stato di equilibrio le proprie caratteristiche al variare delle condizioni in cui opera. A tal fine, il sistema modula le attività dei vari organi per mantenere sia la composizione

## Un modello del sistema immunitario

materiale che i livelli di scambio di energia necessari per l'equilibrio e quindi ottimali per la vita.

Le variabili che devono essere tenute sotto controllo sono tante ed alcune di queste vanno *regolate*: devono mantenere lo stesso valore nel tempo, anche in presenza di disturbi, come, ad esempio, la temperatura corporea e la concentrazione ionica. La perdita del controllo di una sola di queste variabili condiziona il corretto funzionamento dell'organismo determinando variazioni in cascata: un virus che invade l'organismo, ad esempio, potrebbe danneggiare cellule e tessuti o semplicemente interdire la comunicazione tra le parti impedendo la corretta regolazione.

### Alcune regolazioni

Si possono distinguere i seguenti principali ambiti di regolazione omeostatica, anche se le esigenze funzionali dell'organismo richiedono una stretta integrazione degli stessi: *omeostasi termica*; *omeostasi cardiocircolatoria*; *omeostasi idroelettrolitica*, *osmotica*, *acido-base*; *omeostasi respiratoria*; *omeostasi energetica e metabolica* (vedi schematizzazione riportata nella fig. 7).

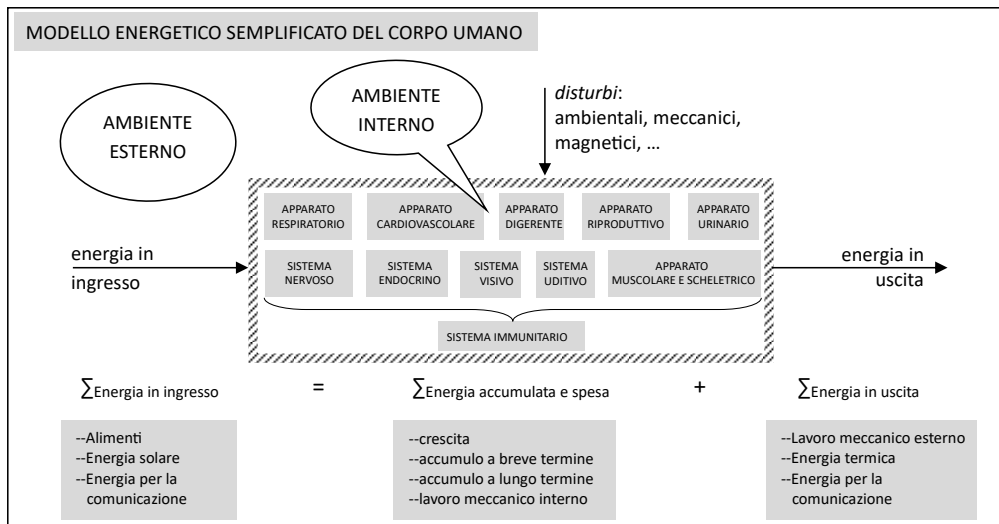


Fig. 1  
Modello energetico semplificato del corpo umano

*Il primo principio della termodinamica, o legge di conservazione dell'energia, afferma che la quantità totale di energia in un sistema isolato è costante. Il corpo umano non è un sistema isolato poiché scambia energia e materia con l'ambiente esterno e non potendo creare energia la importa alimentandosi. Dell'energia entrante per mezzo degli alimenti una parte viene trattenuta (crescita, accumulo e lavoro interno) e una parte viene riversata nell'ambiente sotto forma di calore e di lavoro. Il bilancio energetico complessivo può così sintetizzarsi:  $\Sigma$  Energia in ingresso =  $\Sigma$  Energia accumulata e spesa +  $\Sigma$  Energia in uscita.*

### 1.2. La comunicazione

Il trasferimento di energia, sia all'interno del corpo umano che verso l'esterno, avviene in base ad informazioni che sono acquisite dai singoli organi o dai sistemi coinvolti. La comunicazione esterna avviene per mezzo dei sistemi sensoriali. La comunicazione interna interessa le cellule e può essere locale o a distanza. Il mantenimento dell'omeostasi, in particolare, regge su di una comunicazione locale, basata sul contatto tra cellule e tramite il sistema circolatorio, ed una comunicazione remota che avviene per mezzo del sistema nervoso centrale e periferico e il sistema endocrino o di entrambi.

Nell'ambito del sistema immunitario, la comunicazione è sia remota sia locale, affidata agli attori della risposta immunitaria, come s'illustrerà in seguito, e avviene tra cellule che si riconoscono: una possiede l'informazione e l'altra (detta bersaglio) la riceve solo se abilitata a farlo.

Per tutti i sistemi, qualunque sia la loro natura, la regolazione si ottiene per mezzo della retroazione (feedback) della quale nel seguito si sintetizzano le problematiche generali.

### 1.3. La retroazione (il feedback)

Il sistema rappresentato nella fig. 2 è retroazionato: l'uscita  $V_o$  è riportata in ingresso tramite la rete di retroazione e nel nodo di confronto  $\Sigma$  si somma o si sottrae al segnale di riferimento  $V_r$  ottenendo, per il sistema da controllare A, un ingresso pari a  $V_i = V_r + V_o$  oppure  $V_i = V_r - V_o$ .

Nel primo caso si ha una reazione positiva: a un incremento dell'uscita  $V_o$  corrisponde un incremento dell'ingresso  $V_i$  ed un ulteriore incremento dell'uscita  $V_o$  sino a quando il sistema non si satura. Nel secondo caso si è in presenza di reazione negativa o controeazione: a un aumento dell'uscita corrisponde una diminuzione di  $V_i$  e quindi una diminuzione della  $V_o$  con effetto stabiliz-

## Un modello del sistema immunitario

zante (l'uscita si mantiene al valore fissato tramite l'ingresso  $V_r$  che è detto di riferimento).

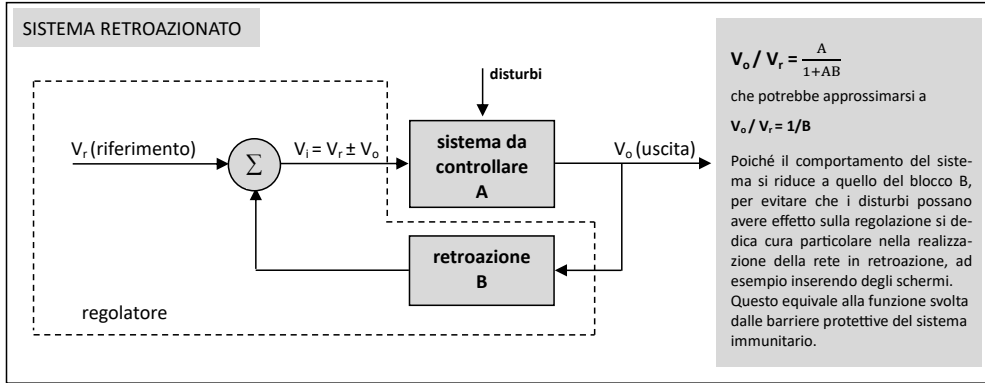


Fig. 2  
Sistema retroazionato

Se nel nodo  $\Sigma$  è effettuata la differenza tra il segnale di riferimento e il segnale in retroazione, si è in presenza di reazione negativa o controreazione, nel caso nel nodo  $\Sigma$  viene effettuata la somma, si ha reazione positiva.

Può tuttavia accadere che un sistema in reazione negativa durante il funzionamento, per effetto dell'entità e della tipologia di particolari disturbi, smetta di essere in reazione negativa e assuma un funzionamento in reazione positiva.

È sufficiente, ad esempio, che l'uscita  $V_o$  cambi di segno durante il percorso che la riporta in ingresso.

È quello che più avanti si ipotizza possa accadere quando la risposta del sistema immunitario diventa eccessiva.

Poiché, come evidenziato nella figura, il comportamento complessivo del sistema dipende dalla rete in retroazione, essendo  $V_o / V_r = 1/B$ , lo studio dettagliato di questa rete potrebbe portare alla soluzione di problematiche specifiche del sistema immunitario.

### 1.4. Il controllo della temperatura corporea

Il centro nervoso responsabile della regolazione della temperatura è l'ipotalamo. Questo interviene attraverso il sistema nervoso autonomo: se viene rilevata dai sensori una temperatura superiore a quella di riferimento, pari a 37 °C, il sistema di regolazione risponde riducendo la termogenesi e incrementando la termodispersione; se viene rilevata una temperatura inferiore a quella di riferimento, il sistema risponde con l'incremento dei processi di termogenesi e la

riduzione di quelli termodispersivi (fig. 3). La presenza di pirogeni (tossine che provocano la febbre) innalza il valore della temperatura di riferimento conferendo al sistema caratteristiche adattative.

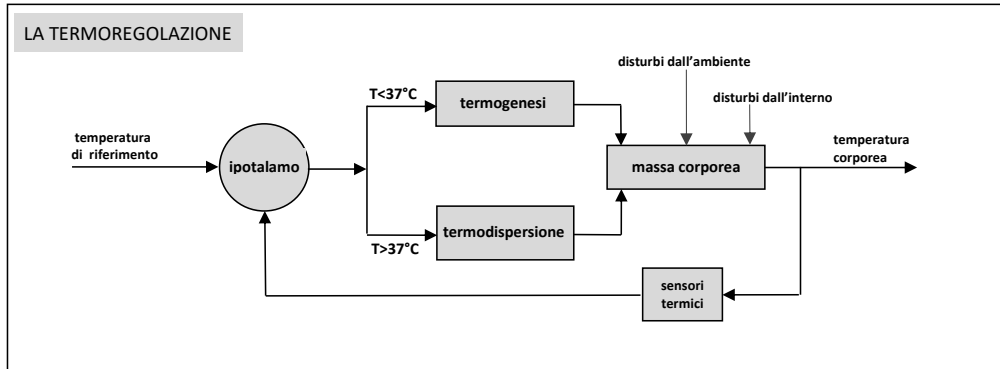


Fig. 3  
La termoregolazione

La termoregolazione mantiene l'equilibrio tra la quantità di calore prodotta (termogenesi) e la quantità di calore perduto (termodispersione) annullando l'incidenza dei disturbi esterni (es. variazione della temperatura ambientale) ed interni (es. problemi connessi al metabolismo, attività fisica ecc.).

Ipotalamo: è il centro nervoso responsabile della regolazione della temperatura. Agisce come un termostato azionando il sistema di raffreddamento (termodispersione) o di riscaldamento (termogenesi).

I sensori termici sono ubicati sia al centro che in periferia. Dal centro trasmettono la temperatura del sangue circolante mentre dalla periferia trasmettono sia la temperatura superficiale che quella profonda.

### 1.5. Cenni di anatomia del sistema immunitario

Il sistema immunitario è una complessa rete di strutture e di processi, sviluppatosi e perfezionatosi nel corso dell'evoluzione, che ha come finalità la difesa dell'organismo dagli attacchi alla sua integrità. Per funzionare deve essere pertanto in grado di riconoscere sia eventi traumatici sia infettivi derivanti da agenti patogeni come virus, batteri, tossine. La sua funzionalità, infatti, poggia sulla capacità di distinguere le cellule innocue (self) da quelle pericolose (non

self). Tale distinzione è permessa dal riconoscimento degli antigeni (molecole in grado di essere riconosciute dal sistema immunitario).

Da un punto di vista funzionale, il sistema può essere suddiviso in due sottosistemi (fig. 4):

- 1) *sistema immunitario innato (aspecifico)*;
- 2) *sistema immunitario adattativo (specifico)*.

Questa distinzione, generalmente proposta dagli autori, ha tuttavia solo valenza espositiva in quanto la complessità del sistema imporrebbe una trattazione per fasi parallele e in cascata. Tale è infatti il processo di attivazione della risposta immunitaria che è costituita da azioni e reazioni interconnesse e coordinate al fine dell'ottenimento di una risposta globale efficace.

Da un punto di vista anatomico, il sistema immunitario è quello meno identificabile poiché risulta quasi completamente integrato nei tessuti di altri organi (la massa totale delle cellule immunitarie è circa pari alla massa cerebrale), ciò nonostante possono essere individuati i seguenti componenti essenziali:

- organi linfatici o tessuti linfatici: *midollo osseo e timo* (nei quali si formano e maturano le cellule coinvolte nella risposta immunitaria);
- tessuti linfatici secondari: *milza, linfonodi* (dove le cellule mature interagiscono con i patogeni);
- tessuti linfatici diffusi.

Il sistema è posto laddove è più probabile che i patogeni entrino nell'organismo, realizzando così un sistema di difesa che, pur avendo coordinamento centralizzato, possiede unità di attuazione distribuiti al fine di ridurre il *tempo di risposta*.

## 2.2. *Il sistema immunitario innato*

L'immunità innata rappresenta la prima linea di difesa contro il danno provocato all'organismo da parte di agenti estranei. È presente sin dalla nascita e si attiva in modo immediato limitando il danno fino a quando non interviene l'immunità specifica acquisita.

Il processo ha inizio quando il patogeno supera le barriere di difesa meccaniche e chimiche.

## Barriere meccaniche

La cute è una barriera che ha la funzione di prima difesa contro le infezioni. Assume, pertanto, importanza fondamentale la cura della pelle e il bando di pratiche estetiche dannose. Poiché l'organismo non è isolato dall'ambiente esterno, vi sono delle protezioni in corrispondenza delle varie aperture presenti nel corpo.

## Barriere chimiche

Alle barriere meccaniche si sommano le barriere chimiche. La pelle e le vie respiratorie, ad esempio, secernono antimicrobici, antibatterici sono presenti nella saliva, nelle lacrime, nelle secrezioni vaginali. Nello stomaco, l'acido gastrico rappresenta una difesa chimica contro gli agenti patogeni ingeriti e il cervello è protetto dalla barriera emato-encefalica.

Queste barriere costituiscono una protezione contro i disturbi, confermando la necessità della indipendenza del sistema dai disturbi quale fattore essenziale per l'ottenimento della regolazione.

Il processo di difesa della risposta innata ha inizio con il coinvolgimento degli attori del sistema immunitario che hanno origine dai *globuli bianchi* o *leucociti* (nome generico attribuito a una ricca famiglia di cellule con diverse denominazioni, funzioni e sedi di azione).

Una classifica funzionale dei leucociti comprende i seguenti gruppi:

- fagociti (ingeriscono le cellule bersaglio per fagocitosi, il gruppo comprende: neutrofili e macrofagi);
- cellule citotossiche (uccidono le cellule che attaccano, il gruppo comprende tipologie di linfociti);
- cellule che presentano l'antigene (APC, come macrofagi, alcuni linfociti e cellule dendritiche).

Le cellule dendritiche, in particolare, sono specializzate per la comunicazione perché danno l'allarme in presenza di corpi estranei.

## Il sistema del complemento

La risposta immunitaria innata è *completata* dal sistema del complemento consistente in un meccanismo di difesa aspecifico dell'organismo che amplifica e potenzia la risposta immunitaria, anticipando e completando le funzioni specifiche degli anticorpi. Può tuttavia agire anche in assenza di una componente

anticorpale attivandosi in presenza di patologie autoimmuni, nelle quali sono prodotti anticorpi, che reagiscono contro organi e tessuti appartenenti all'organismo stesso, detti *autoanticorpi*.

Le proteine coinvolte dal complemento sono normalmente presenti ma inattive e solo in particolari condizioni vengono attivate. Si tratta di un complesso di circa 30 proteine circolanti nel sangue capaci di interagire reciprocamente tra di loro, con gli anticorpi e le membrane cellulari, determinando effetti biologici importanti come la lisi cellulare e quindi la uccisione della cellula.

Il MAC, processo di attacco alla membrana, consiste nell'azione svolta da alcune proteine del complemento che si inseriscono nella membrana della cellula del patogeno creando dei pori attraverso i quali entrano liquidi che, determinando il rigonfiamento, causano la morte per lisi.

Per impedire che il sistema del complemento si attivi contro cellule dell'organismo, sono messi in atto meccanismi di protezione basati su una serie di proteine denominate *regolatori dell'attività del complemento*. Tra queste sono rilevanti le proteine inibitori della formazione di MAC in quanto impediscono che l'attacco possa essere esercitato nei confronti delle cellule adiacenti a quelle infette direttamente interessate all'attacco.

### 2.3. Il sistema immunitario adattativo

Il secondo livello di difesa comprende una risposta immunitaria caratterizzata dalla memoria immunologica consistente nel ricordare e riconoscere gli agenti patogeni invasori dell'organismo anche a distanza di molti anni. La risposta è antigene-specifica e pertanto basata sul riconoscimento di specifici antigeni *non-self*.

La *risposta adattativa* viene distinta in *risposta cellula mediata* e in *risposta umorale* (fig. 4).

La risposta cellula mediata è caratterizzata dal coinvolgimento dei *linfociti*. Questi sono cellule in grado di riconoscere corpi estranei per mezzo di sensori che si trovano sulla loro superficie e costruiti durante il loro sviluppo: il linfocita costruisce un sensore diverso da tutti gli altri, per mezzo di meccanismi che modificano in maniera casuale una piccola porzione del suo DNA.

Ne deriva che ogni linfocita esprime un sensore diverso capace di legarsi a un antigene diverso per eliminarlo.

Il risultato è consentito dai marcatori, detti MHC (complesso maggiore di istocompatibilità), che contengono frammenti di antigene esposti dalle cellule bersaglio e pertanto riconosciuti come estranei.

I linfociti, ai quali si fa riferimento nel seguito, si distinguono in: *linfociti T*, *linfociti B*, *linfociti NK*.

I linfociti T, sono addestrati nel timo ed emigrano poi verso gli organi linfatici periferici pronti alla risposta immunitaria. Si suddividono in linfociti Thelper e linfociti Tcitotossici. La funzione dei primi è quella di coordinare la risposta immunitaria, i linfociti T tossici hanno invece il ruolo di eliminare le cellule infettate dal virus.

Tale attività è svolta anche attraverso il rilascio delle *citochine*.

Queste vengo spesso denominate *parole molecolari* in quanto sono alla base della comunicazione all'interno del sistema immunitario e fra questo e altre cellule e organi.

I meccanismi utilizzati per la comunicazione sono diversi poiché possono riguardare sia la comunicazione locale tra cellule che quella remota.

I linfociti NK, presenti dalla nascita, attaccano in particolare le cellule tumorali che non essendo dotate di marcatore MHC sfuggirebbero al controllo. Il loro intervento fa parte della risposta innata e porta alla morte cellulare per apoptosi (morte cellulare programmata).

Il sistema immunitario contiene solo pochi linfociti per ciascun tipo e, quando compare il patogeno corrispondente, si riproducono per rendere disponibile il numero necessario.

Tutti i linfociti generano citochine che richiamano linfociti che a loro volta rilasciano citochine.

Il processo evolve, quindi, in *reazione positiva*.

Soltanto una piccola parte dei linfociti è presente nel circolo sanguigno; la maggior parte si trova nei tessuti linfatici (milza, timo e linfonodi) da dove hanno la possibilità di intervenire prontamente in presenza di antigeni riducendo il *tempo di risposta*.

L'invasione da parte di un patogeno determina la rapidissima moltiplicazione dei linfociti e un conseguente ingrossamento dei linfonodi.

La risposta umorale è così denominata perché è mediata dagli *anticorpi* (fig. 5), che hanno sede nel sangue. Questi non sono tossici e non eliminano direttamente il patogeno ma sono specializzati nel rendere i corpi estranei più visibili alle cellule del sistema immunitario deputate alla eliminazione dei patogeni, come i macrofagi.

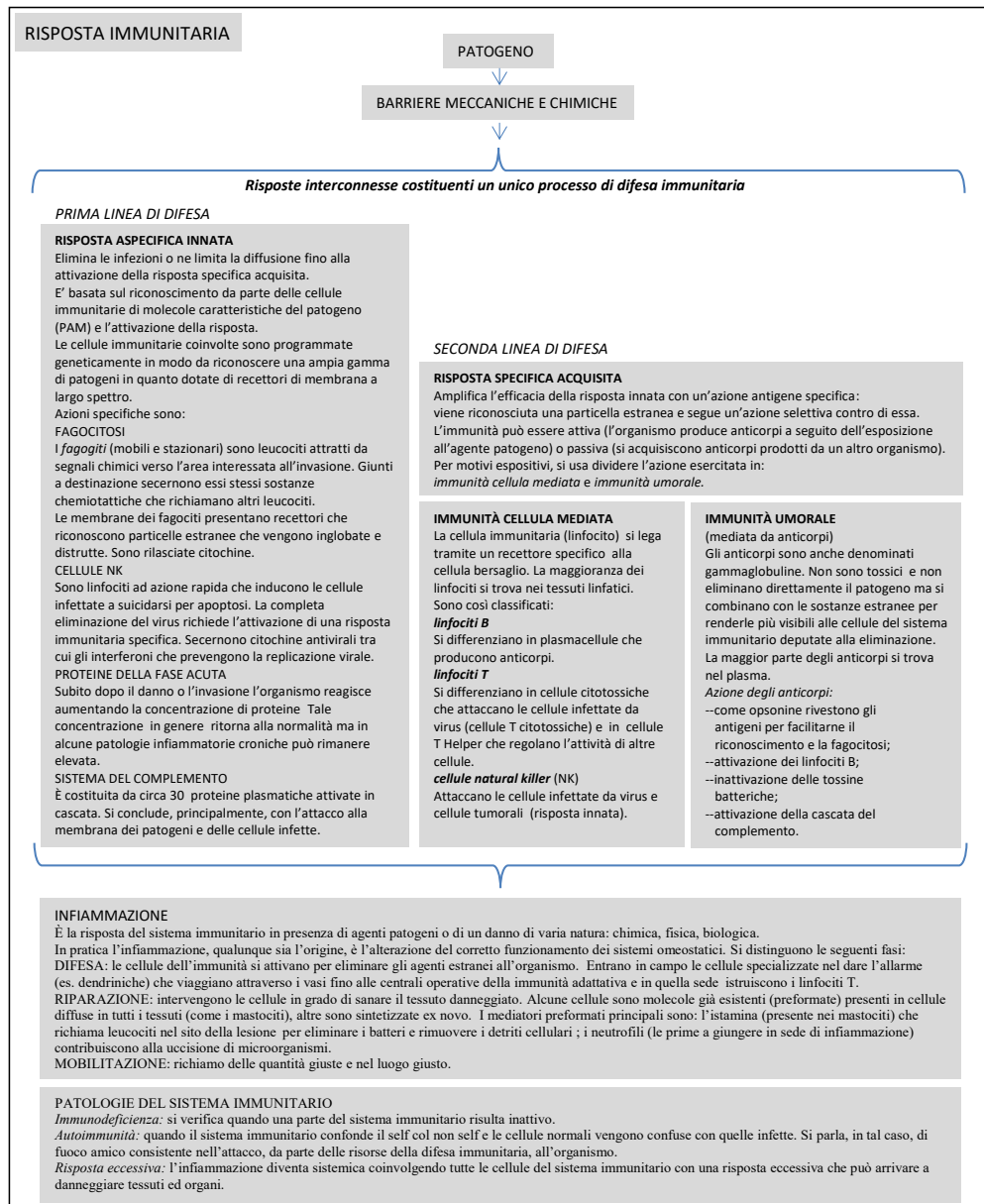


Fig. 4  
 Risposta immunitaria

*La risposta del sistema immunitario, da un punto di vista funzionale, può essere suddivisa in due sottosistemi: 1) risposta del sistema immunitario innato, 2) risposta del sistema immunitario adattativo.*

*Tale distinzione ha solo valenza espositiva in quanto la complessità del sistema imporrebbe una trattazione per fasi parallele e in cascata. Il processo di attivazione della risposta immunitaria è infatti costituito da azioni e reazioni interconnesse e coordinate al fine dell'ottenimento di una risposta globale efficace.*

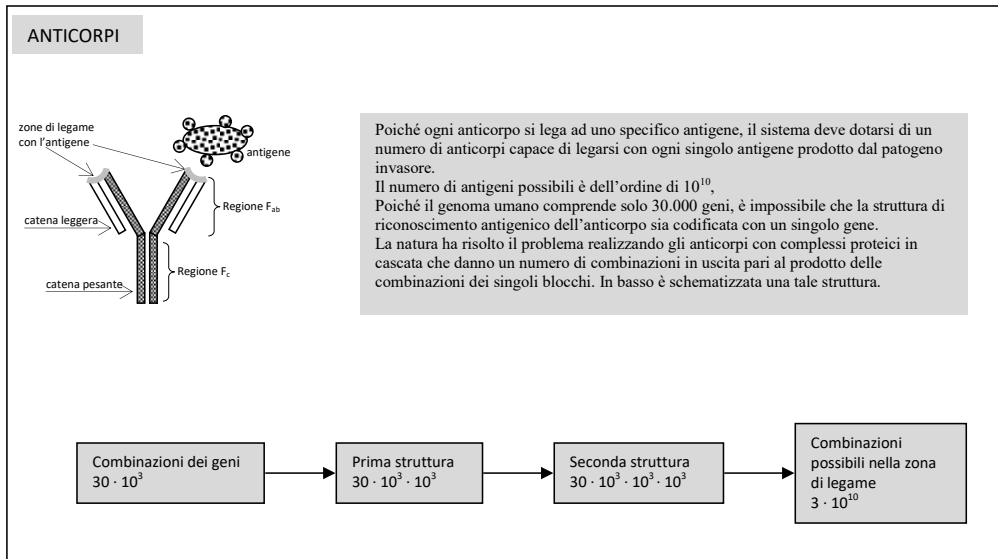


Fig. 5  
Anticorpi

*Gli anticorpi si suddividono in cinque classi denominate: IgG, IgA, IgE, IgM, IgD*

*La maggior parte degli anticorpi si trova nel plasma (75% di IgG). Sono molto efficaci nel contrastare i patogeni extracellulari prima che questi abbiano invaso la cellula dell'ospite.*

*Alcune azioni esercitate dagli anticorpi:*

- *attivazione dei linfociti B (la superficie del linfocita B è ricoperta da migliaia di anticorpi aventi la regione  $F_b$  inserita nella membrana – fig. 6 percorso B; la regione  $F_{ab}$  si lega agli antigeni flottanti nel liquido extracellulare; quando l'antigene è legato, si differenzia in plasmacellule che a loro volta producono altri anticorpi; alcune cellule B si differenziano in cellule memoria in attesa di una successiva invasione);*
- *come opsonine rivestono gli antigeni per facilitarne il riconoscimento e la fagocitosi;*
- *inattivazione delle tossine batteriche;*
- *attivazione del complemento.*

Gli anticorpi hanno origine dai linfociti B che sono capaci di riconoscere un antigene grazie alla presenza di recettori sulla propria membrana esterna.

Quando durante il viaggio nel sangue, un linfocita B incontra il proprio antigene, marcato in modo corrispondente ai suoi sensori, prolifera diverse volte dando origine a cellule che si attivano in plasmacellule che sintetizzano gli anticorpi specifici che si legano agli antigeni segnalandone la pericolosità alle cellule preposte alla loro distruzione.

È da notare che gli anticorpi sono efficaci soltanto contro patogeni extracellulari, mentre se un patogeno si trova confinato all'interno di una cellula è necessario l'intervento dei linfociti T, capaci di riconoscere gli antigeni e distruggere le cellule infettate impedendone così la riproduzione.

L'interconnessione tra risposta innata e risposta acquisita appare evidente seguendo, nella fig. 6, le possibili vicende di un virus che, superate le barriere meccaniche e chimiche (A), si trova di fronte a diversi possibili percorsi. Nell'esempio trattato nella figura, i percorsi sono tre: (B) la cattura del virus è favorita dagli anticorpi preesistenti nell'organismo che agiscono come opsonine facilitando la cattura da parte dei macrofagi e neutrofili con conseguente fagocitosi; (C) alcuni virus diventano ospiti di cellule non infettandole, (D) altri virus diventano ospiti di cellule infettandole.

Ogni percorso è caratterizzato dall'azione svolta da cellule specializzate.

Ad esempio, le *cellule dendritiche*, che si incontrano, in particolare, seguendo il percorso B, hanno la funzione fondamentale di attivare i linfociti ma, a differenza dei macrofagi (e dei neutrofili), non sono in grado di fagocitare il virus. Sono specializzate, infatti, nella cattura del virus e, in seguito alla interazione, ne espongono dei frammenti sulla propria superficie (per questo appartengono al gruppo delle cellule APC).

In questo modo l'antigene esternalizzato viene riconosciuto dalle *cellule NK* (natural killer) o *linfociti NK*, descritti più avanti, che provvedono alla sua eliminazione.

La vaccinazione consiste nell'indurre uno stato di immunità contro i patogeni per proteggere l'individuo da una aggressione successiva e si fonda sulla *memoria immunologica* garantita dai linfociti B che si sono differenziati in cellule di memoria (fig. 6 punto ③).

## 2.4. L'inflammatione

La risposta del sistema immunitario alla presenza di agenti patogeni o di un danno di natura chimica, fisica, biologica, si manifesta con l'inflammatione.

Questa rappresenta la risposta della immunità innata e la premessa per l'insorgere dei meccanismi della immunità acquisita. In pratica l'inflammatione, qualunque sia l'origine, è l'alterazione del corretto funzionamento dei sistemi omeostatici.

Le fasi che si susseguono sono: *difesa-mobilitazione-riparazione*.

Nella difesa entrano in campo le cellule dendritiche, specializzate nel dare l'allarme, che viaggiano attraverso i vasi fino alle centrali operative della immunità adattativa (linfonodi e milza) e in quella sede istruiscono i linfociti T. A tal fine, arrivano prima i neutrofili (caratteristici della inflammatione acuta), poi monociti e macrofagi sotto il controllo dei linfociti T.

Alcune delle cellule coinvolte sono molecole già esistenti (preformate) presenti in cellule diffuse in tutti i tessuti (come i mastociti), altre sono sintetizzate ex novo.

Tra i principali mediatori preformati vi sono:

- 1) l'*istamina* (presente nei mastociti, richiama leucociti nel sito della lesione per eliminare i batteri e rimuovere i detriti cellulari);
- 2) i *neutrofili*, primi a giungere nella sede dell'inflammatione, contribuiscono alla uccisione dei micro organismi patogeni ma possono causare danno ai tessuti circostanti in caso di inflammatione fuori controllo;
- 3) le *piastrine* (giocano un ruolo fondamentale nella emostasi);
- 4) le *citochine* (fondamentali per la comunicazione del sistema immunitario).

È utile, al fine di tentare di individuare i feedback, schematizzare l'intervento delle citochine secondo una cascata caratterizzata da tre salti:

- *primo salto*: richiamo dei globuli bianchi (dannosi se troppi);
- *secondo salto*: le citochine primarie (TNF-IL-1 e IL-6) attivano la produzione di molecole secondarie (chemochine) e l'attivazione dei linfociti T;
- *terzo salto*: produzione di *citochine antinfiammatorie* che hanno il compito di limitare la risposta.

Il trio TNF, IL-1, IL-6 non solo agisce localmente ma anche a livello dell'intero organismo.

La matrice sistemica può essere individuata nell'esempio riportato nella fig. 6.

## Un modello del sistema immunitario

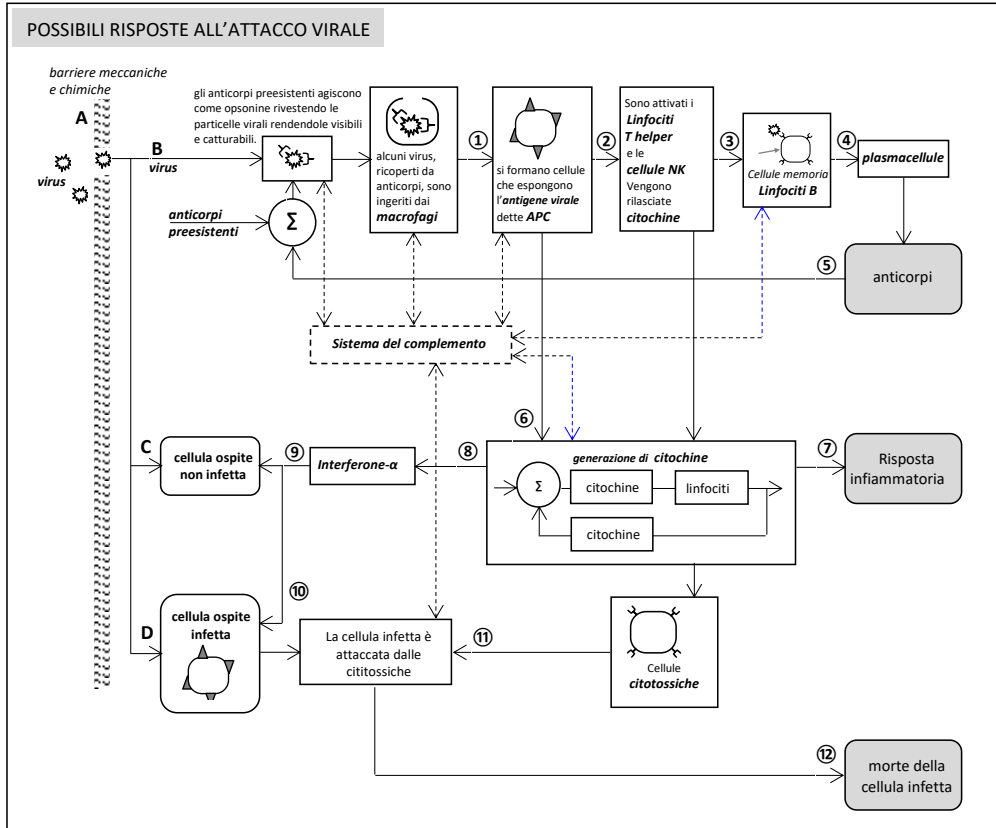


Fig. 6  
Possibili risposte all'attacco virale

La schematizzazione riportata trae, in parte, ispirazione dalla fig. 24.13 di Silverthorn, 2013.

*Il virus, superate le barriere meccaniche e chimiche (A), potrebbe seguire tre percorsi diversi denominati B, C e D.*

*Seguendo il percorso B, il virus va incontro agli anticorpi, preesistenti nell'organismo come conseguenza di precedenti infezioni o vaccinazioni, che agendo come opsonine lo rivestono rendendolo visibile ai macrofagi. Il virus è catturato dai macrofagi con la conseguente formazione di cellule che espongono sulla loro superficie l'antigene ①, l'attivazione dei linfociti e la produzione di citochine ②. Nel caso di una precedente esposizione, risulta la presenza di linfociti B, aventi funzione di memoria, che recano sulla loro superficie anticorpi antivirali ③. La seconda esposizione attiva queste cellule di memoria e promuove lo sviluppo delle plasmacellule ④ e la formazione degli anticorpi che vanno ad integra-*

re quelli preesistenti prima dell'invasione virale ⑤. Lo stesso percorso B prevede una diramazione ⑥ che porta alla generazione di citochine (queste, a loro volta, richiamano linfociti che generano citochine) e alla risposta infiammatoria sistemica ⑦. Le citochine, oltre ad attivare la risposta infiammatoria, rafforzano la risposta antivirale per mezzo degli interferoni ⑧ che sostengono le cellule ospite non infette ⑨ e consentono la difesa delle cellule ospite infette ⑩. I linfociti T (cellule citotossiche) ⑪ attaccano le cellule infette portandole alla morte ⑫.

Il percorso C porta alle cellule ospite non infette. Il percorso D è relativo alle cellule ospite infettate che vengono attaccate dai linfociti T ed eliminate ⑫.

### 3.1. Disturbi del sistema immunitario

L'*immunodeficienza* si verifica quando una parte del sistema immunitario risulta inattivo per motivi ereditari o acquisiti. Le diete prive di un sufficiente apporto di proteine possono portare ad una diminuzione dell'attività svolta dai fagociti e della produzione delle citochine. La perdita del timo, in particolare, implica una grave immunodeficienza. L'AIDS e alcuni tipi di tumore sono causa dell'immunodeficienza acquisita che può anche essere effetto collaterale all'assunzione di farmaci o terapia radiante.

La *risposta eccessiva* si ha quando l'infiammazione diventa sistemica coinvolgendo tutte le cellule del sistema immunitario con una risposta che può arrivare a danneggiare tessuti ed organi. Il sistema vede antigeni contro i quali risponde con un numero elevatissimo di linfociti T, derivanti da una produzione enorme di citochine, con conseguenze tali da determinare la paralisi del sistema immunitario: si ha un blocco dipendente da una eccessiva accelerazione seguita da una eccessiva frenata. Con velocità di transizione elevatissima, in assenza quasi totale di continuità, che porta a ipotizzare, in termini sistemici, che c'è il passaggio da una attività in reazione negativa ad una che evolve in reazione positiva. Nella fig. 7 è riportata una semplificazione funzionale che affronta tale problematica.

L'*autoimmunità* si ha quando il sistema immunitario confonde il self col non self: le cellule normali sono confuse con quelle infette e attaccate. Si parla anche di fuoco amico, ossia di attacco contro l'organismo da parte delle risorse tipiche della difesa immunitaria.

Questo può accadere se la cellula normale presenta una piccola sequenza estranea al genoma originario ereditato. Tale frammento di sequenza estranea

## Un modello del sistema immunitario

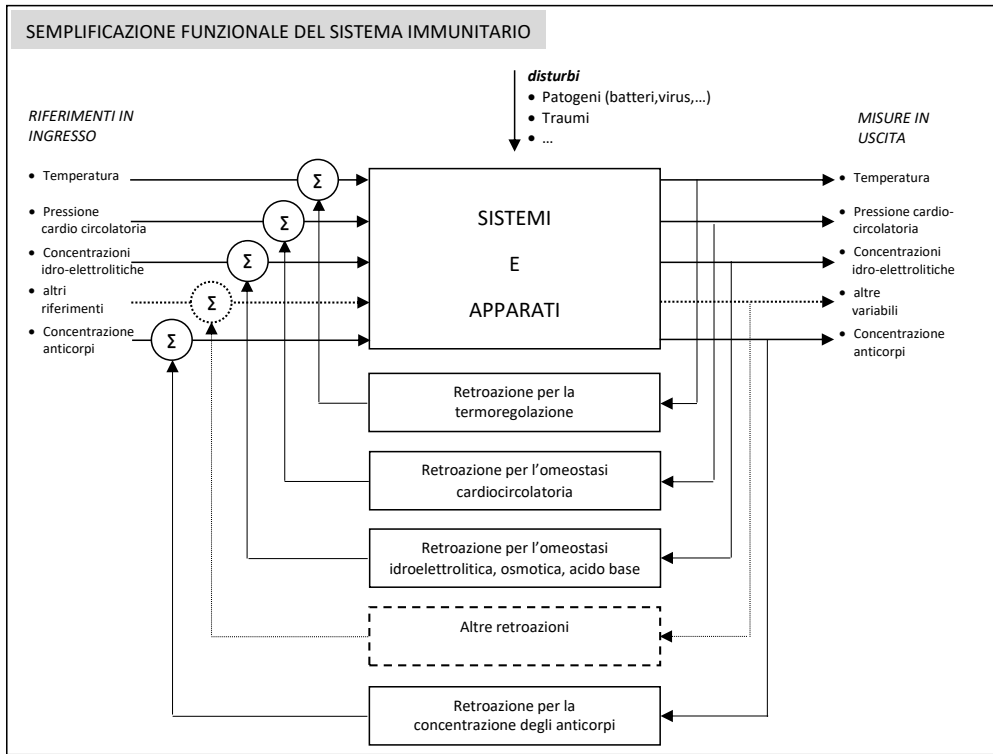


Fig. 7  
Semplificazione funzionale del sistema immunitario

*Per il corretto funzionamento è necessario che le varie regolazioni, con azioni tra di loro integrate, tengano sotto controllo le variabili cui sono dedicate. Quando intervengono disturbi, ogni regolazione deve essere tale da annullarne l'effetto. Se il disturbo non è costituito dalla variazione indesiderata di una variabile, ad esempio dalla variazione della temperatura esterna, ma da un agente patogeno, entra in gioco il sistema immunitario per fornire una risposta capace di annullare l'effetto provocato dal disturbo.*

*Gli anelli in retroazione possono essere individuati osservando i percorsi evidenziati nella fig. 6. Tuttavia, poiché questi sono interconnessi con collegamenti non evidenziati, risulta complesso individuare retroazioni su cui operare. L'unica che appare più evidente è quella relativa agli anticorpi (percorso B). In condizioni di normale risposta, la variabile in uscita potrebbe essere costituita dalla variazione della concentrazione degli anticorpi e la retroazione dovrebbe portare alla regolazione della loro concentrazione. La risposta eccessiva potrebbe essere vista come un processo di saturazione che potrebbe determinare il passaggio da una condizione di funzionamento in reazione negativa ad una in reazione positiva.*

potrebbe derivare da geni virali che si sono integrati, per effetto di processi non noti, nel genoma originario o da oncogeni.

La sequenza estranea, *non self*, viene rilevata e segnalata alle cellule NK che si attivano rompendo la membrana della cellula normale (con sequenza alterata) determinando la penetrazione degli anticorpi, che altrimenti non avrebbero accesso, e la distruggono. Tale processo è denominato del *male minore*: se l'organismo infatti non riuscisse a distruggere le proprie cellule *non più self* potrebbe trovarsi ad accettare un *male maggiore*, come lo sviluppo di un cancro.

Per esempio, il sistema immunitario può eliminare parzialmente o totalmente la tiroide dando luogo a noduli degenerativi solidi o colliquativi, può distruggere le articolazioni (artrite reumatoide) ecc.

Ma l'attacco può, purtroppo, avvenire anche in assenza di alterazioni del genoma ereditato.

Il modo in cui i linfociti T riconoscono le cellule anomale e risparmiano quelle sane ancora non è completamente noto, soprattutto perché caratterizzato in modo diverso per ogni individuo.

In generale si parla di *tolleranza immunitaria* distinta in *centrale* e *periferica* (fig. 8).

#### 4.1. Immunoterapia

L'immunoterapia è una stimolazione del sistema immunitario in modo che questo possa reagire con maggiore efficacia a una malattia.

Si è visto che i linfociti NK, riescono ad attaccare le cellule tumorali che non essendo dotate di marcatore MHC, sfuggirebbero ad altri linfociti e che questi possono sviluppare dei recettori che quando si legano con particolari molecole di membrana inibiscono l'azione della cellula immunitaria.

Le cellule tumorali possono presentare queste molecole inibitrici sulla loro superficie.

Su alcune cellule cancerogene, infatti, è stata scoperta la *molecola PD-L1* che si lega ai *recettori PD-1* dei linfociti T, bloccando la risposta immunitaria che dovrebbe eliminarle.

Dopo la prima generazione di farmaci immunoterapici anti PD-1 è allo studio la seconda generazione: molecole che agiscono su altri freni del sistema immunitario. Come il farmaco MBG453 che ha come bersaglio una proteina, la TIM-3, che quando è sovraespressa sui linfociti T, non permette a queste cellule

## Un modello del sistema immunitario

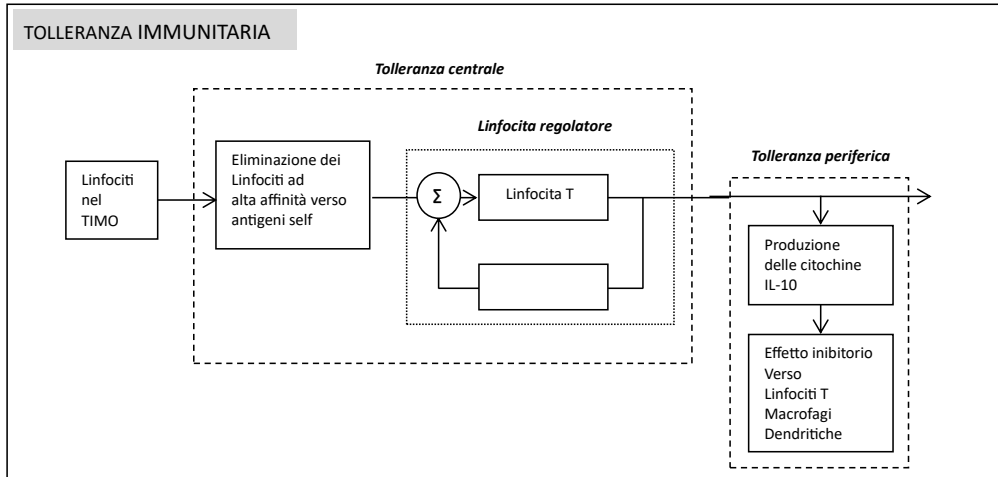


Fig. 8  
Tolleranza immunitaria

*La tolleranza centrale provvede ad eliminare i linfociti potenzialmente pericolosi prima che questi entrino in circolazione. Nel timo vengono eliminati i linfociti T ad alta affinità verso antigeni self e vengono prodotti i linfociti T regolatori che svolgono funzione immunosoppressiva.*

*La tolleranza periferica riguarda i linfociti in circolo ed è mediata dai linfociti regolatori che producono le citochine IL-10 aventi effetto inibitorio su tutti gli altri tipi di linfociti T, macrofagi e cellule dendritiche.*

*Tuttavia, tale funzione immunosoppressiva mentre limita lo sviluppo di malattie autoimmuni non è utile durante la risposta immunitaria verso patogeni. Alcuni autori ritengono che, dopo l'incontro con microrganismi infettivi, l'attività dei linfociti T regolatori possa essere ridotta da altre cellule per facilitare l'eliminazione dell'infezione.*

di entrare in azione rendendo di fatto il tumore invisibile ai linfociti che devono aggredirlo. Se questi recettori non fossero attivati, il tumore potrebbe essere visto ed eliminato.

*Bibliografia*

- Al-Khalili J., McFadden J. (2015), *La fisica della vita*, Torino, Bollati Boringhieri.
- Boltzmann L. (1999), *Modelli matematici*, Torino, Universale Bollati Boringhieri.
- Boncinelli E. (2014), *Alla ricerca delle leggi di Dio*, Milano, Saggi Rizzoli.
- Capua I. (2020), *Il dopo*, Milano, Mondadori.
- Grassi F. (2015) (a cura di), *Fisiologia umana*, Milano, Poletto Editore.
- Mantovani A. (2011), *I guardiani della vita*, Milano, Baldini & Castoldi.
- (2020), *Il fuoco interiore*, Milano, Mondadori.
- Nardi G. (2020a), *Fisiologia per ingegneri*, Ntsmedia.
- (2020b), *Covid, una lettura interdisciplinare*, «Nuova Secondaria», n. 2.
- Prampero P.E. (a cura di) (2012), *Fisiologia dell'uomo*, Milano, edi-Ermes.
- Selmi C. (2020), *Fortissime per natura*, Milano, Piemme.
- Silverthorn D.U. (2013), *Fisiologia umana*, Torino, Pearson Italia.
- Spriet J.A., Vansteenkiste G.C. (1988), *Modelli matematici e simulazione*, Milano, Editoriale Jackson.
- Marchis V. (1988), *Modelli*, Torino, SEI.