

Informazioni generali

corso di Meccanismi cellulari e molecolare della risposta immune

- **Lezioni:** Inizio corso martedì 26 settembre 2023 alle ore 14.00 in Aula Tatò al II piano di via dei Sardi 70, e si terrà tutti i **martedì** e **giovedì** dalle 14.00 alle 16.00 nella medesima aula (**frequenza del corso in presenza**)
- **Attività di Laboratorio**
- **1-2 Test di autovalutazione/simulazione dell'esame** durante il corso (**partecipazione vivamente consigliata**)
- **Libro di testo:** Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai. Immunologia cellulare e molecolare. Edra **Decima Edizione**
- **Materiale didattico:** pdf delle lezioni e reviews caricate su e-learning
- **Modalità esame:** Esame scritto costituito da un questionario con domande a risposta aperta sull'intero programma da svolgersi in un'ora e 30 minuti.

Appelli di esame 2023/2024

Giovedì 18 gennaio 2024

Martedì 13 febbraio 2024

Venerdì 12 aprile 2024

Venerdì 14 giugno 2024

Venerdì 12 luglio 2024

Martedì 10 settembre 2024

Martedì 5 novembre 2024

Giovedì 16 gennaio 2025

Meccanismi cellulari e molecolare della risposta immune

Il corso ha lo scopo di fornire agli studenti le conoscenze di base per comprendere i meccanismi cellulari e molecolari che regolano l'attivazione, il differenziamento, le funzioni, il movimento e il metabolismo delle cellule effettrici dell'**immunità innata** (fagociti, cellule presentanti l'antigene, cellule natural killer e cellule linfoidi innate) e **adattativa** (linfociti T e B).

In particolare saranno trattati questi argomenti:

- Vie di trasduzione del segnale innescate dai recettori di membrana e coinvolte nell'attivazione e nel differenziamento cellulare.
- Meccanismi di regolazione dell'espressione genica in risposta ai recettori: fattori di trascrizione e loro regolazione.
- Meccanismi e molecole coinvolti nella riorganizzazione citoscheletrica necessaria per la motilità, l'adesione, l'endocitosi e l'esocitosi.
- Vie e molecole coinvolte nella regolazione del metabolismo cellulare e la loro funzione nell'attivazione e contrazione della risposta immune.

Sistema immunitario

- La risposta immunitaria è la risposta coordinata di cellule e molecole effettrici verso sostanze estranee.
- La funzione fisiologica del sistema immunitario è la difesa dagli agenti infettivi.
- La risposta immunitaria può essere però causata anche da sostanze estranee non infettive ed i meccanismi che normalmente proteggono dalle infezioni possono provocare danno tissutale e malattia.

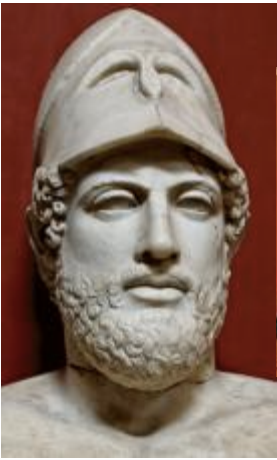
Definizione completa di risposta immunitaria: la risposta immunitaria è la risposta a componenti microbiche o comunque macromolecole estranee indipendentemente dalle conseguenze fisiologiche o patologiche di tale reazione.

Anche in presenza di un sistema immunitario efficace molte malattie possono risultare fatali in quanto i patogeni si riproducono molto velocemente ed il sistema immunitario ha bisogno di tempo per dare origine ad una risposta specifica efficiente.

**Importanza
delle
VACCINAZIONI**



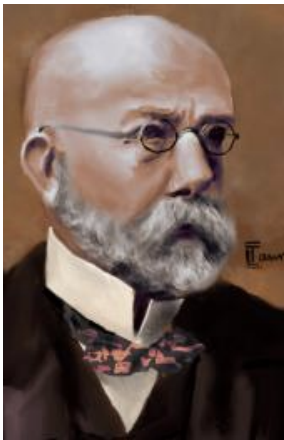
IMMUNITA' nella storia



V sec a.C. **Tucidide** introduce i primi concetti di immunità: chi ad Atene si era ammalato di “peste” ed era guarito non veniva più colpito



1798 **Edward JENNER** “padre dell’Immunologia” modificò l’antica tecnica di variolazione preparando un “vaccino” dalle pustole variolose di una donna che aveva contratto il vaiolo bovino (osservazione: le mungitrici contagiate da virus del vaiolo bovino erano immunizzate verso quello umano). Scrisse un trattato sulla vaccinazione intitolato «An Inquiry Into Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ»



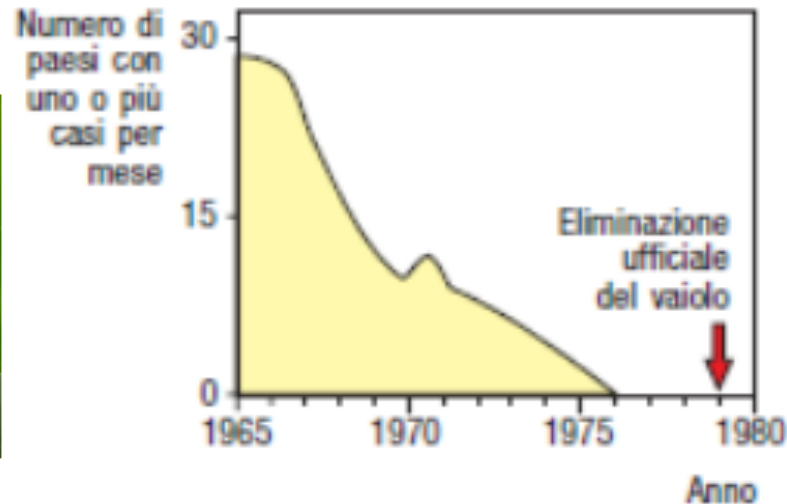
1870-1900 **Robert Koch** (Nobel 1905) dimostrò che **le malattie infettive erano causate da microrganismi**, ciascuno in grado di causare una malattia diversa

1880 **Louis Pasteur** sviluppò un vaccino contro il colera dei polli e uno contro la rabbia che ebbe successo su un bambino morso da un cane infetto



Vaccinazione = inoculazione in soggetti sani di patogeni uccisi, inattivati, ATTENUATI o opportunamente trattati, o solo di componenti microbiche/proteine/polisaccaridi/acidi nucleici per conferire protezione dalla malattia

Primo successo della vaccinazione: 1979 OMS annuncia l'eradicazione del vaiolo



Eliminazione del vaiolo con la vaccinazione.

Dopo un periodo di 3 anni in cui non fu segnalato alcun caso di vaiolo, l'Organizzazione mondiale della Sanità fu in grado di annunciare nel 1979 che il vaiolo umano era stato eliminato e pertanto le vaccinazioni furono interrotte. Sono stati tuttavia conservati alcuni stock di laboratorio di virus e c'è una certa preoccupazione che questi siano una fonte da cui il virus possa riemergere. Ali Maow Maalin è stato nel 1977 l'ultimo caso di vaiolo in Somalia ed è sopravvissuto (foto gentilmente concessa dal Dr. J. Weisfeld)

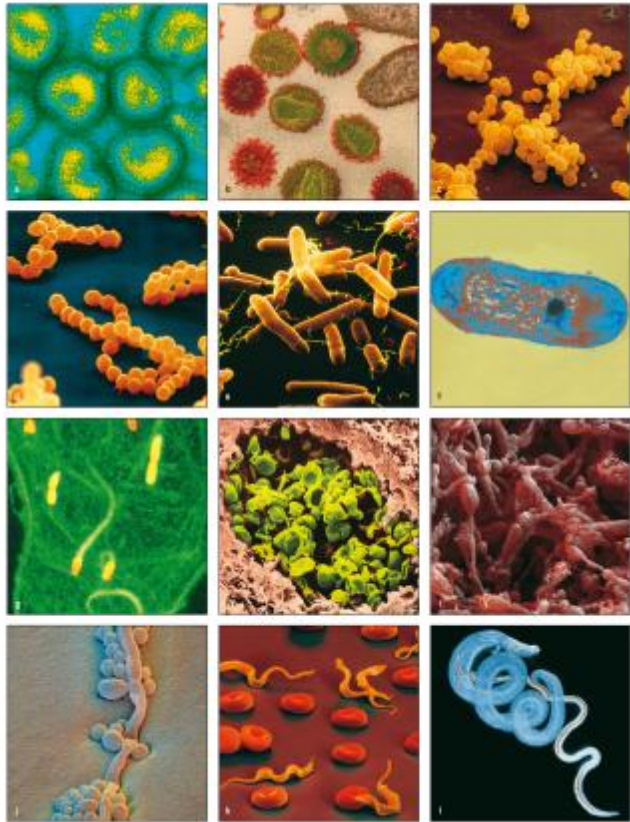


OGGI

- **IMMUNITA'**: protezione dalle malattie infettive
- **SISTEMA IMMUNITARIO**: tessuti, cellule e molecole dell'immunità
- **RISPOSTA IMMUNITARIA**: risposta coordinata del sistema immunitario verso sostanze estranee (componenti microbiche e macromolecole).

Anche sostanze che non sono di natura infettiva o che derivano da cellule danneggiate o trasformate possono attivare la risposta immunitaria.

I differenti microrganismi richiedono risposte immuni specializzate e diverse

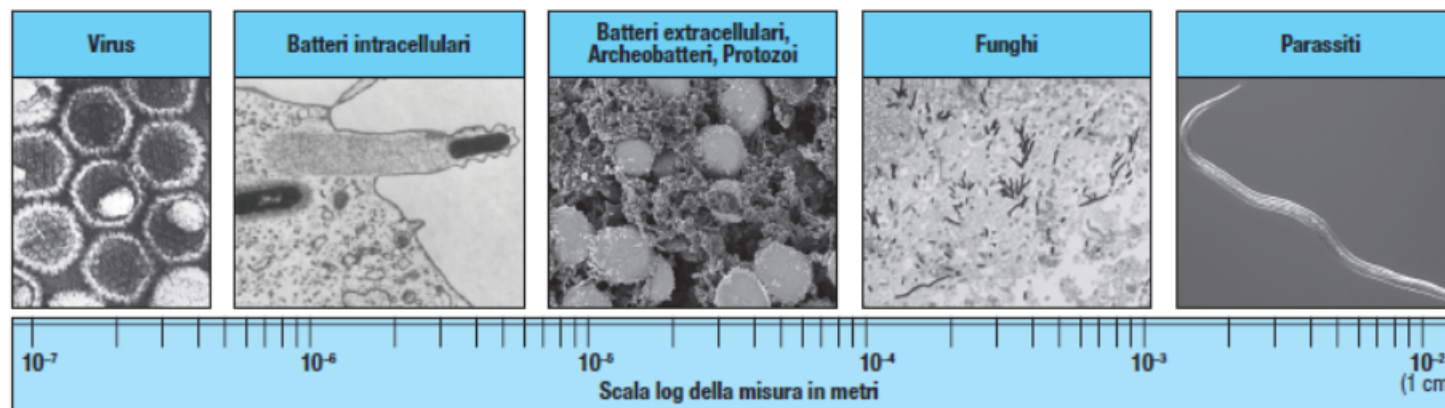


Il sistema immunitario si è evoluto per proteggere l'organismo dai diversi patogeni

- Batteri
- Virus
- Funghi
- Protozoi
- Parassiti multicellulari



I diversi patogeni differiscono notevolmente in dimensioni e stili di vita





Microrganismi

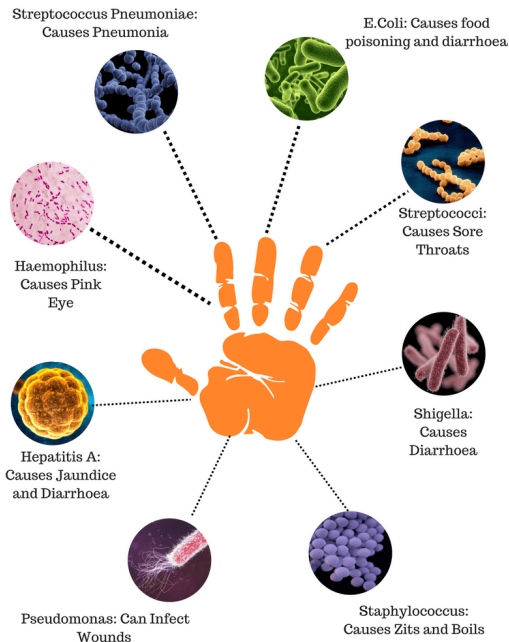


- **Patogeni:** organismi (**batteri, virus, funghi e parassiti**) in grado di provocare malattie quando infettano l'organismo (es. **virus dell'influenza**) o di colonizzare l'organismo senza causare malattia (**patogeni opportunisti**) che può però sopraggiungere quando le difese dell'organismo diminuiscono (es. **herpesvirus**).
- **Commensali:** comunità di microrganismi (**microbiota**) che risiedono in determinate nicchie quali intestino, bocca, cute e genitali verso cui l'organismo è tollerante e che lo aiutano in determinate funzioni. Es. **microbiota intestinale** (più di 1000 specie microbiche nell'uomo adulto, circa 1.5-2 kg del peso corporeo) migliora i processi digestivi, elabora gli alimenti e produce vitamine. **Protegge dalle malattie** prevenendo sia la colonizzazione da parte dei patogeni sia producendo sostanze anti-batteriche (es. **le colicine** prodotte da ***E. Coli***).

Diverse e molteplici vie di ingresso dei patogeni



| Via di entrata | Modo di trasmissione | Patogeno | Malattia |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Superficie delle mucose | | | |
| Vie aeree | Gocce di vapore inalato | Influenza virus | Influenza |
| | Spore | <i>Neisseria meningitidis</i> | Meningite da meningococco |
| | | <i>Bacillus anthracis</i> | Inalazione antrace |
| Apparato gastrointestinale | Cibo o acqua contaminato | <i>Salmonella typhi</i> | Febbre tifoide |
| | | Rotavirus | Diarrea |
| Apparato riproduttivo | Contatto fisico | <i>Treponema pallidum</i> | Sifilide |
| | | HIV | AIDS |



| | | | |
|------------------------|--|-------------------------------|------------------|
| Epiteli esterni | | | |
| Superficie esterna | Contatto fisico | <i>Trichophyton</i> | Piede d'atleta |
| Ferite e abrasioni | Abrasioni minori pelle | <i>Bacillus anthracis</i> | Antrace cutaneo |
| | Punture ferite | <i>Clostridium tetani</i> | Tetano |
| | Cura animali infetti | <i>Francisella tularensis</i> | Tularemia |
| Puntura di insetti | Puntura zanzara (<i>Aedes aegypti</i>) | Flavivirus | Febbre Gialla |
| | Puntura | <i>Borrelia burgdorferi</i> | Malattia di Lyme |
| | Puntura zanzara (<i>Anopheles</i>) | <i>Plasmodium spp.</i> | Malaria |

Immunità: protezione dalla malattie infettive e da tutte le sostanze estranee (non-self)

Immunità innata (*naturale*) in tutti gli organismi: difese pre-esistenti sia cellulari sia chimico-fisiche che reagiscono immediatamente (**rapidità**):

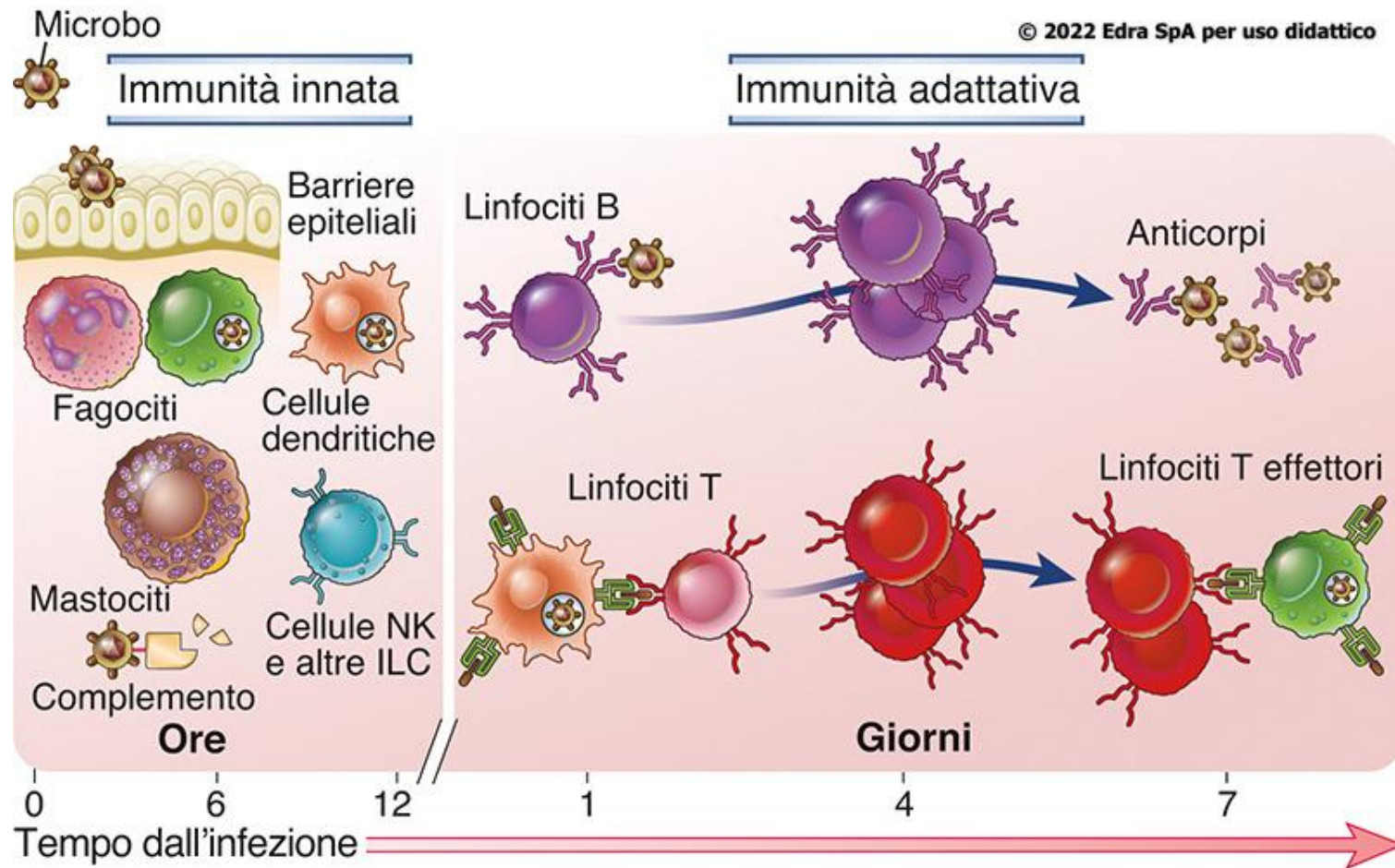
- Barriere fisico/chimiche (epiteli e sostanze anti-microbiche)
- Macrofagi e neutrofili (cellule fagocitiche), cellule dendritiche, natural killer (NK con attività citotossica), mastociti, basofili e eosinofili (granulociti)
- Proteine del sangue: complemento e fattori flogistici
- Citochine

Immunità acquisita (*adattativa*) solo nei vertebrati (si è evoluta circa 360 milioni di anni fa): queste risposte si attivano **tardivamente** in seguito a segnali dell'immunità naturale; sono altamente **specifiche**, dotate di **memoria** e alle successive esposizioni al patogeno le risposte sono più veloci e potenti

- Linfociti T
- Linfociti B → Anticorpi

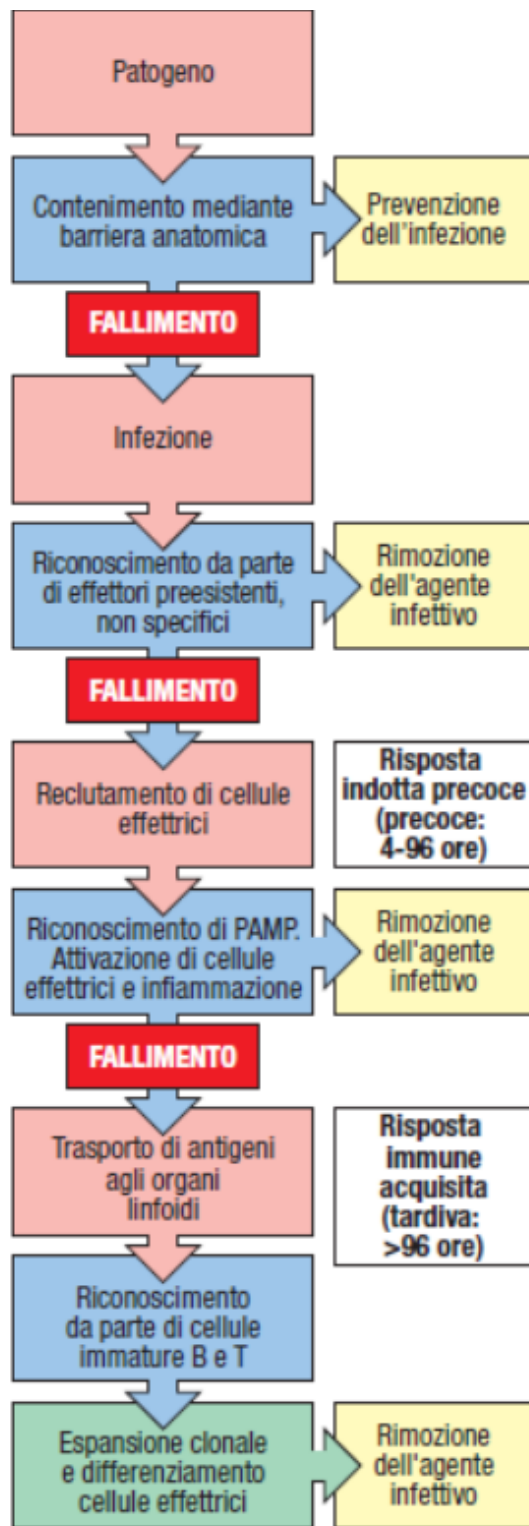
Le sostanze estranee che inducono la risposta specifica sono dette **Antigeni**

Immunità innata ed adattativa



- **I meccanismi dell'immunità innata** forniscono le difese iniziali contro le infezioni.
- **Le risposte adattative** si sviluppano successivamente e richiedono l'attivazione linfocitaria.

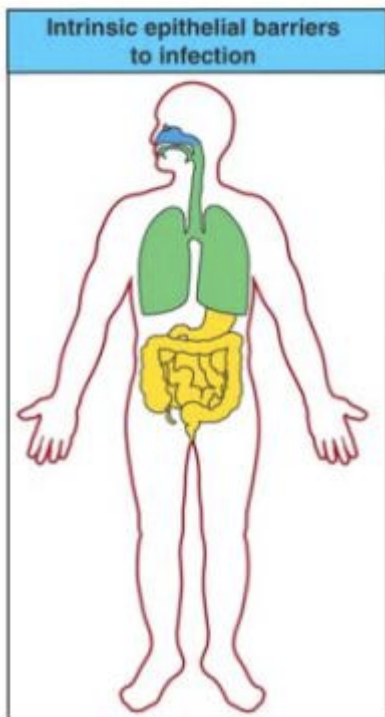
La cinetica delle risposte immunitarie è rappresentata in modo approssimativo e può variare in base al tipo di infezione.



La risposta ad un'infezione avviene in tre fasi

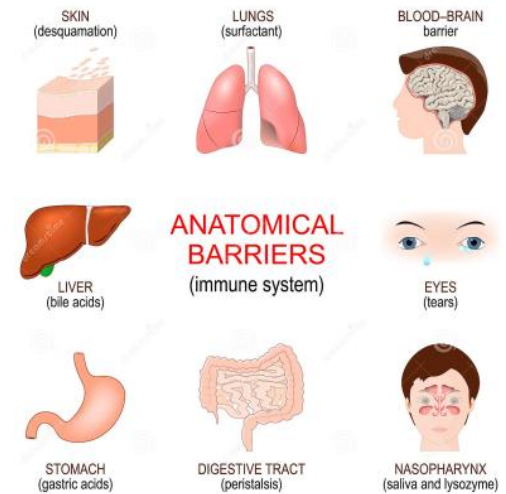
Le **prime due fasi** dipendono dal riconoscimento dei patogeni da parte di molecole solubili e di cellule del **sistema immunitario innato** attraverso recettori definiti PRR (pathogen recognition receptors - recettori codificati da geni della linea germinale) che riconoscono i PAMP (pathogen-associated molecular patterns).

La **terza fase** a carico dell'**immunità acquisita** interviene più tardi perchè richiede l'attivazione e l'espansione clonale dei linfociti B e T specifici per il patogeno che hanno recettori antigeni-specifici generati dalla ricombinazione somatica di segmenti genici durante il processo di maturazione dei precursori.



Barriere chimico/fisiche

| | Cute | Intestino | Polmoni | Occhi/naso |
|----------------|--|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Meccanica | Cellule epiteliali unite da giunzioni salde | | | |
| | Flusso longitudinale aria o fluidi | Flusso longitudinale aria o fluidi | Movimento di muco mediato da ciglia | Lacrime Ciglia nasali |
| Chimica | Acidi grassi | Basso pH | Surfactante polmonare | Enzimi nelle lacrime (lisozima) |
| | | Enzimi (pepsina) | | |
| Microbiologica | β-defensine Corpi lamellari Catelicidine | α-defensine (criptidine) RegIII (lecticidine) Catelicidine | α-defensine Catelicidine | Istatine β-defensine |
| | | Flora normale | | |



- **Cute:** barriera epiteliale molto resistente e difficile da penetrare grazie agli strati di cellule epiteliali cheratinizzate.
- **Mucose:** strati epiteliali che ricoprono **l'apparato gastrointestinale, respiratorio e urogenitale**. Ricoperte di **muco** che contiene **glicoproteine, proteoglicani ed enzimi** che proteggono le cellule epiteliali dai danni e limitano le infezioni. **Presenza di microbiota.**
- **Sostanze anti-microbiche:**
 Sebo (prodotto da ghiandole associate ai follicoli piliferi): **acidi grassi** e **acido lattico**, inibitori crescita batterica.
 Lacrime e saliva: **lisozima** uccide i batteri degradando la loro parete cellulare.
pH acido: cute, stomaco e vagina inibisce la crescita di molti microrganismi.
Defensine e catelicidine: peptidi antimicrobici prodotti dagli epiteli che uccidono i batteri, virus e funghi

Immunità: protezione dalla malattie infettive e da tutte le sostanze estranee (non-self)

Immunità innata (*naturale*) in tutti gli organismi: difese pre-esistenti sia cellulari sia chimico-fisiche che reagiscono immediatamente (**rapidità**):

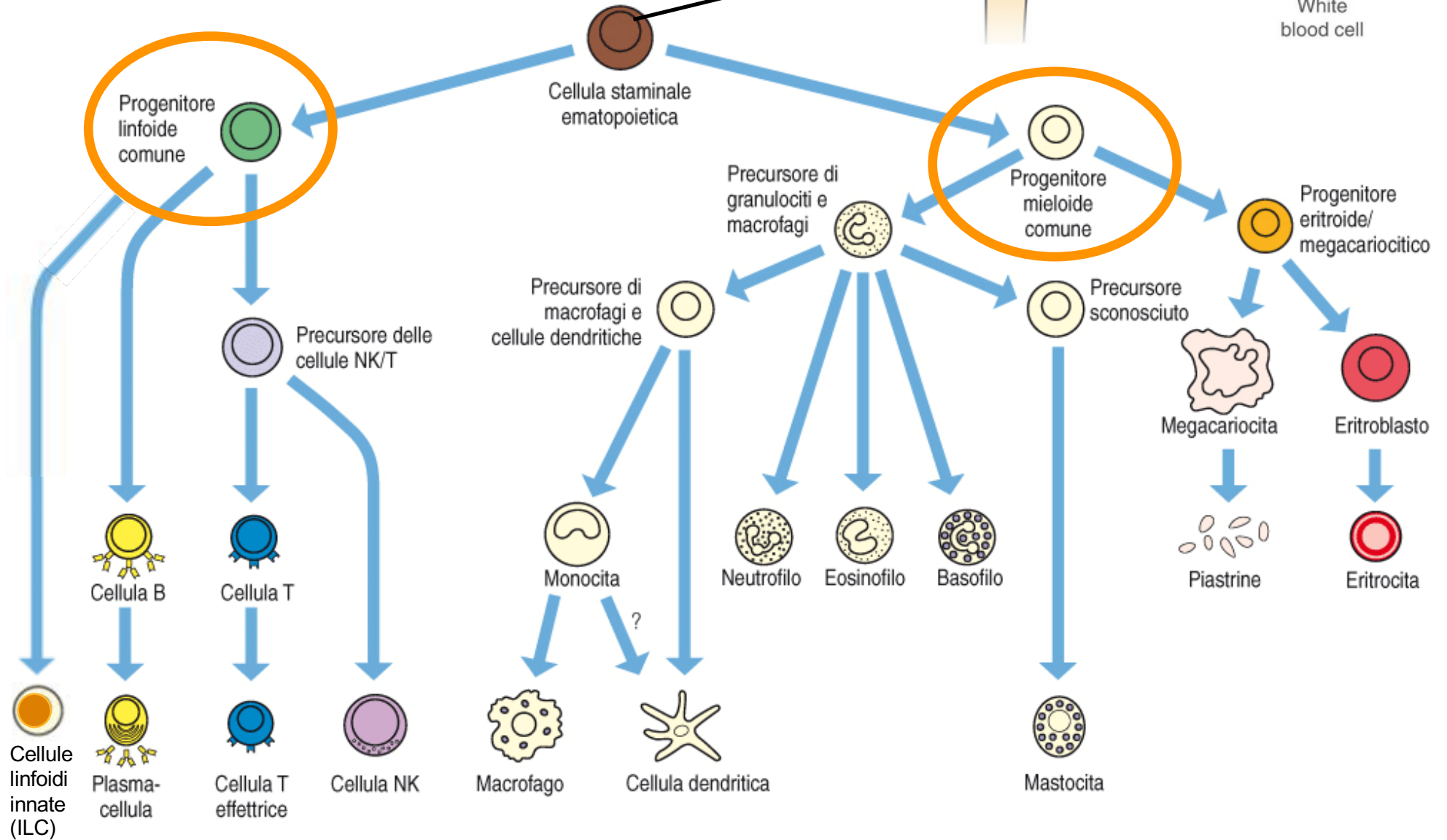
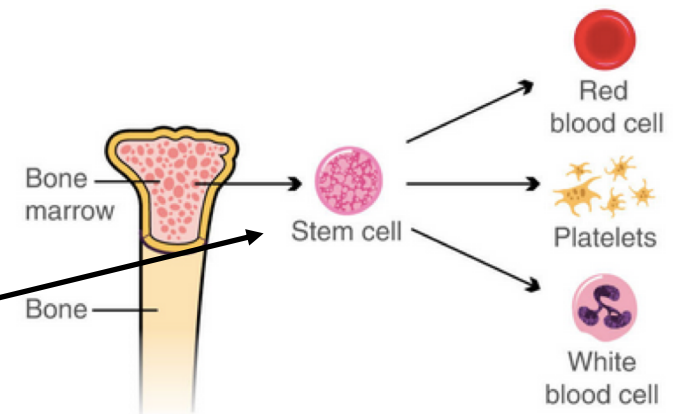
- Barriere fisico/chimiche (epiteli e sostanze anti-microbiche)
- Macrofagi e neutrofili (cellule fagocitiche), cellule dendritiche, natural killer (NK con attività citotossica), mastociti, basofili e eosinofili (granulociti)
- Proteine del sangue: complemento e fattori flogistici
- Citochine

Immunità acquisita (*adattativa*) solo nei vertebrati (si è evoluta circa 360 milioni di anni fa): queste risposte si attivano **tardivamente** in seguito a segnali dell'immunità naturale; sono altamente **specifiche**, dotate di **memoria** e alle successive esposizioni al patogeno le risposte sono più veloci e potenti

- Linfociti T
- Linfociti B → Anticorpi

Le sostanze estranee che inducono la risposta specifica sono dette **Antigeni**

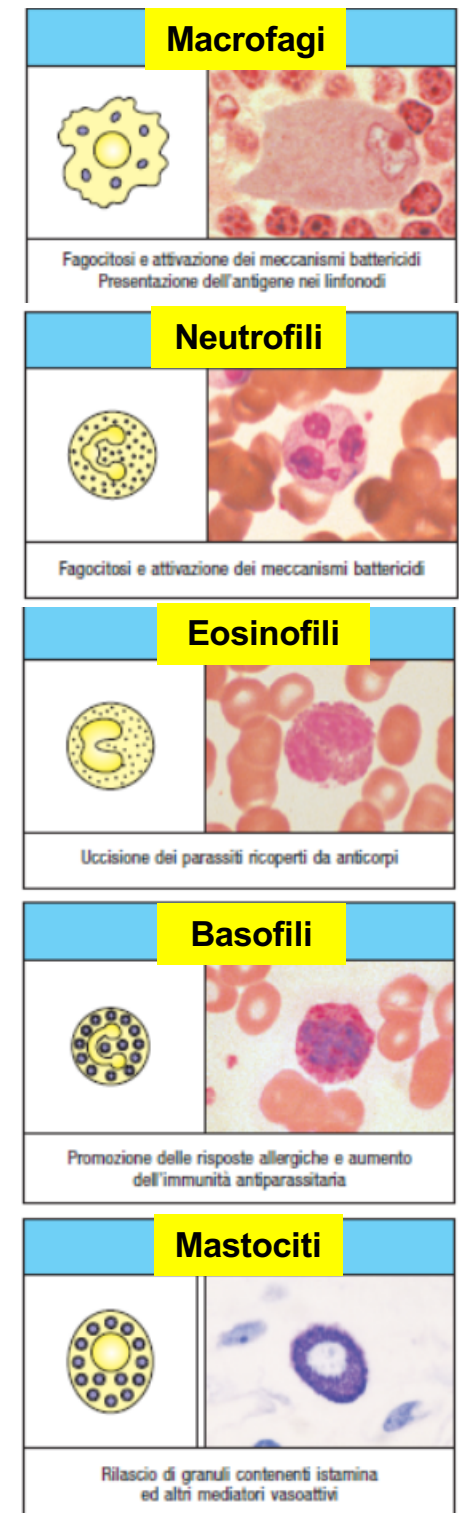
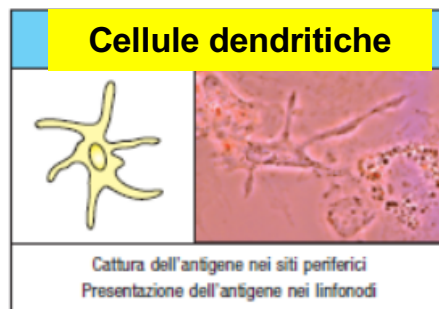
Le cellule del sistema immunitario originano nel midollo osseo



Serie mieloide

Progenitore mieloide comune: precursore dei macrofagi, granulociti, mastociti e cellule dendritiche.

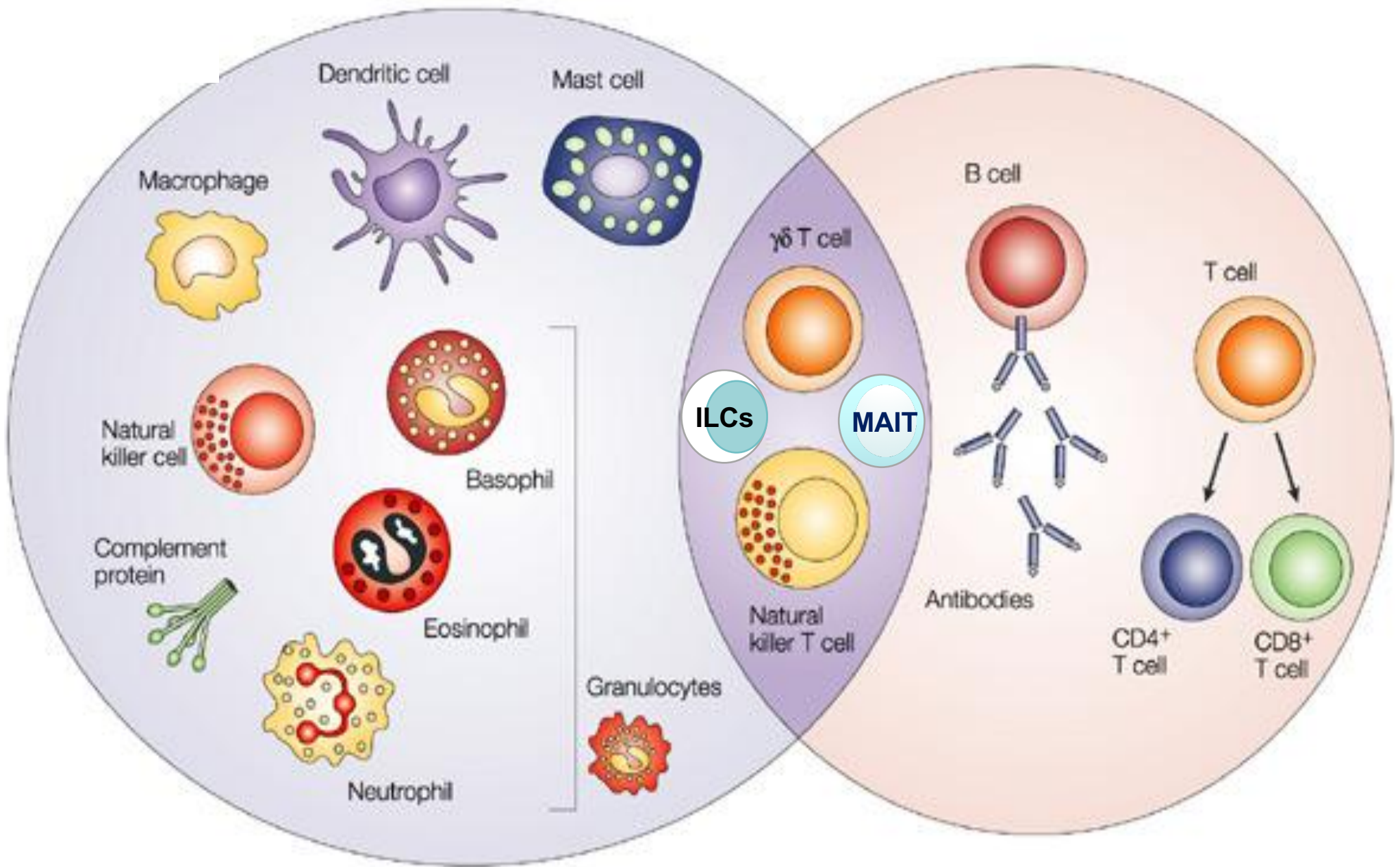
- **Monociti** (circolanti nel sangue) e **macrofagi** (residenti nei tessuti): fagociti, riconoscono i microbi e li fagocitano uccidendoli all'interno dei fagolisosomi
- **Granulociti: neutrofili o leucociti polimorfonucleati** (fagociti), **eosinofili** e **basofili** (rilasciano il contenuto dei granuli, difesa contro parassiti e coinvolgimento in reazioni di malattie allergiche)
- **Mastociti** (residenti nei tessuti): rilasciano il contenuto dei granuli durante le reazioni allergiche e mediatori per la difesa dai batteri e parassiti
- **Cellule dendritiche** catturano gli antigeni e sono importanti per la presentazione dell'antigene ai linfociti T (**APC**)



Serie linfoide

Progenitore linfoide comune:

- **Linfociti T (CD4⁺ o CD8⁺):** maturano nel timo, hanno un recettore specifico (**TCR**) che riconosce porzioni di proteine dei microrganismi presentati dalle APC (es cellule dendritiche) e possono o uccidere la cellula infettata (**linfociti T citotossici CD8⁺**) o produrre fattori solubili (**linfociti T helper CD4⁺**) che aiutano le altre cellule nella distruzione/neutralizzazione dell'agente patogeno.
- **Linfociti B:** maturano nel midollo osseo, hanno recettori di superficie (**BCR**) che riconoscono direttamente l'antigene e dopo attivazione e differenziazione in **plasmacellule** secernono gli anticorpi (**Ig o Ab**).
- **Cellule natural killer (NK):** cellule ricche di granuli che uccidono cellule infettate o trasformate o danneggiate.
- **Cellule linfoidi innate (ILC):** hanno la stessa morfologia dei linfociti T e funzioni effettrici simili ma non esprimono recettori antigene-specifici (TCR).



**Innate immunity
(rapid response)**

**Adaptive immunity
(late response)**

ILCs = innate lymphoid cells or Innate helper like cells

MAIT = mucosal-associated invariant T cells

Cellule dell'immunità innata

mediante i **Pattern Recognition Receptors** (PRR; recettori per profili molecolari) riconoscono specifiche strutture condivise da diversi microbi (**PAMPs**) e anche molecole endogene (**DAMPs**) rilasciate da cellule danneggiate o morte

Fagociti: **neutrofili**, **macrofagi** ingeriscono ed eliminano i patogeni

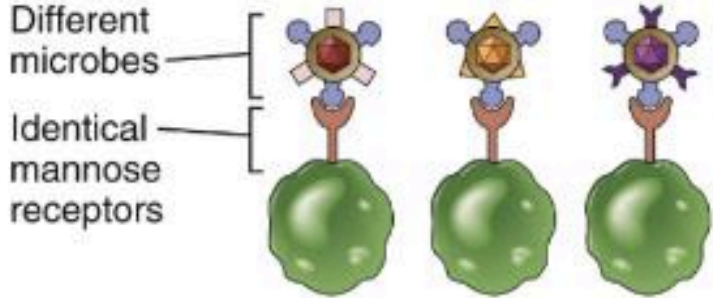
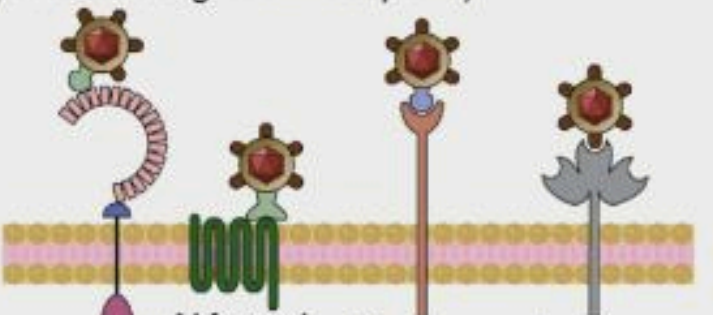
Cellule dendritiche: presentazione dell'antigene ai linfociti T

Cellule NK: attività citotossica (uccidono le cellule infettate dai microbi)

Mastociti: cellule sentinella nella cute, negli epiteli mucosali e tessuto connettivo

PAMP pathogen-associated molecular patterns

DAMP Damage-associated molecular patterns

| Innate immunity | |
|---|---|
| Specificity | For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns)  Different microbes Identical mannose receptors |
| Receptors | Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)  Toll-like receptor N-formyl peptide receptor Mannose receptor Scavenger receptor |
| Distribution of receptors | Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage |
| Discrimination of normal self and nonself | Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions |

PAMPs

Pathogen-associated
molecular patterns

DAMPs

Damage-associated
molecular patterns

Profili molecolari associati ai patogeni

| | | |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Acidi nucleici | ssRNA: | virus |
| | dsRNA: | virus |
| | CpG non metilate: | virus, batteri |
| Proteine | Pilina: | batteri |
| | Flagellina: | batteri |
| Lipidi della parete cellulare | LPS: | batteri Gram-negativi |
| | Acido lipoteicoico: | batteri Gram-positivi |
| Carboidrati | Mannano: | funghi, batteri |
| | Glucani: | funghi |

Profili molecolari associati al danno cellulare

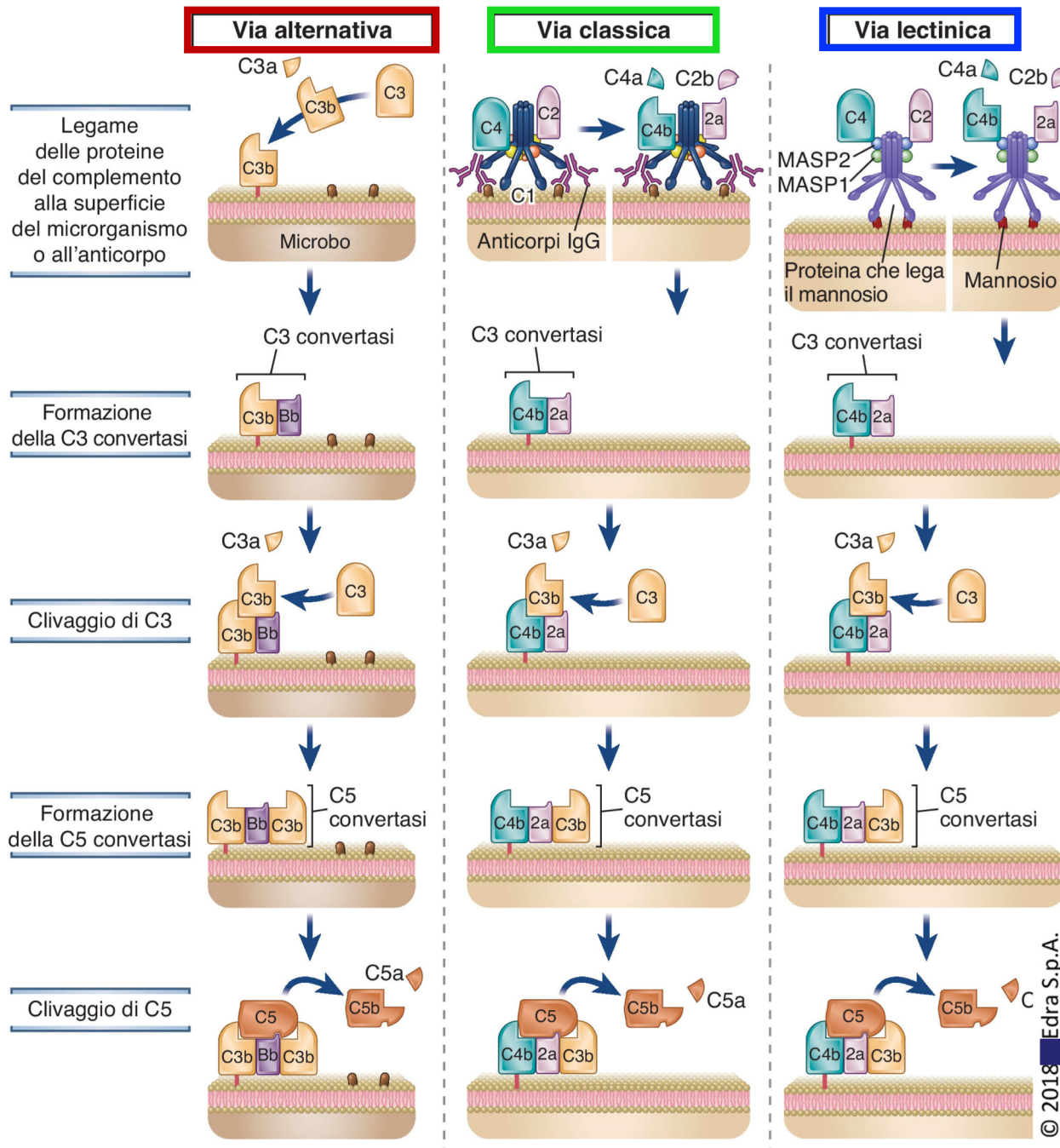
| | |
|---|--|
| Proteine indotte da stress cellulare | HSP |
| Cristalli | Urato monosodico |
| Prodotti che derivano dalla matrice extracellulare | Peptidi di proteoglicani |
| Componenti mitocondriali (fuori dai mitocondri) | Peptidi formilati extracellulari e ATP |
| Proteine nucleari o acidi nucleici (fuori dal nucleo) | HMGB1 extracellulare, istoni, dsDNA |

CpG (*Cytidine-Guanine Dinucleotide*), dinucleotide citidina-guanina; dsRNA (*Double-Stranded RNA*), RNA a doppia catena; HMGB1, *High-Mobility Group Box 1*; HSP (*Heat Shock Proteins*), proteine di shock; LPS, lipopolisaccaride; ssRNA (*Single-Stranded RNA*), RNA a singola catena.

Risposte dell'immunità innata

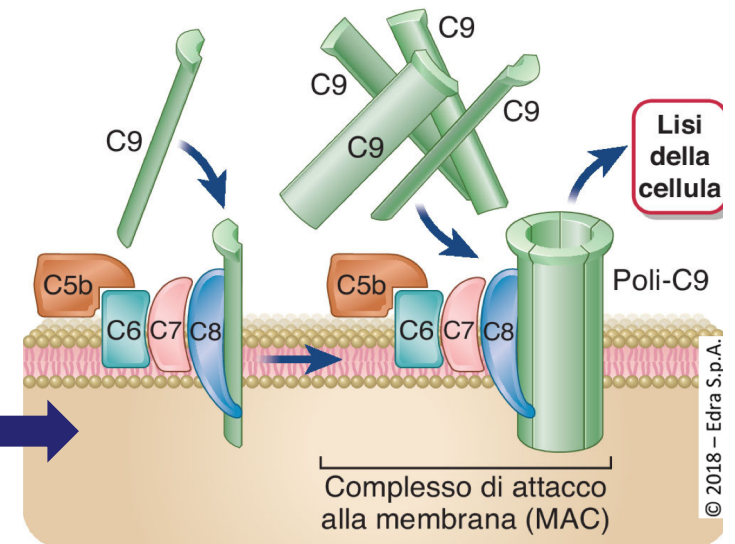
- **Infiammazione:** produzione di citochine e chemochine ed altri fattori da parte delle cellule dell'immunità innata (macrofagi, cellule dendritiche, mastociti) che favorisce il richiamo di altri leucociti circolanti (neutrofili, monociti etc) e l'aumento della concentrazione delle proteine plasmatiche nel sito dell'infezione o di danno tissutale.
- **Risposta antivirale:** produzione di citochine (**interferoni di tipo I**) con attività anti-virale (inibizione della replicazione virale o resistenza all'infezione) e attivazione delle cellule NK con uccisione delle cellule infettate.
- **Attivazione del sistema del complemento:** Gruppo di proteine plasmatiche che operano insieme come sistema di difesa contro i patogeni negli spazi extracellulari. L'attivazione delle proteine del complemento procede seguendo una cascata di reazioni e può avvenire attraverso **tre vie diverse** (via classica, via alternativa e via lectinica) e determina lisi diretta del microbo, amplificazione dell'infiammazione e favorisce la fagocitosi.

Fasi di attivazione del complemento attraverso la via alternativa, classica e lectinica



Effetti:

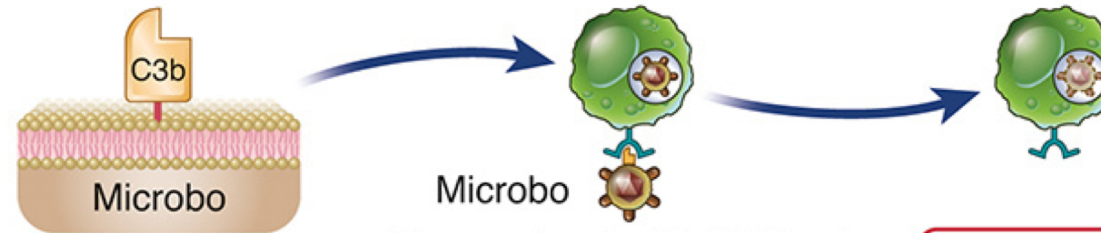
- **Formazione del MAC e lisi del batterio**
- **Opsonizzazione e potenziamento della fagocitosi**
- **Reclutamento e attivazione dei leucociti → infiammazione**



Funzioni biologiche del complemento

© 2022 Edra SpA per uso didattico

A Opsonizzazione e fagocitosi

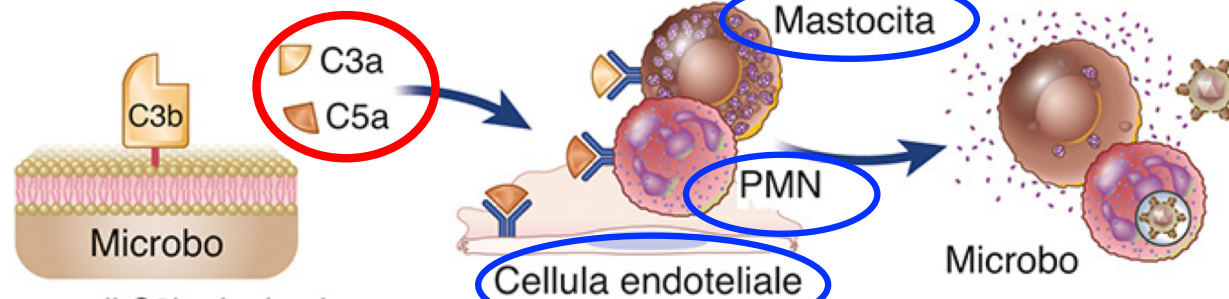


Legame di C3b (o di C4b) al microbo (opsonizzazione)

Riconoscimento del C3b legato al microbo da parte del recettore per C3b dei fagociti

Fagocitosi del microbo

B Stimolazione delle reazioni infiammatorie

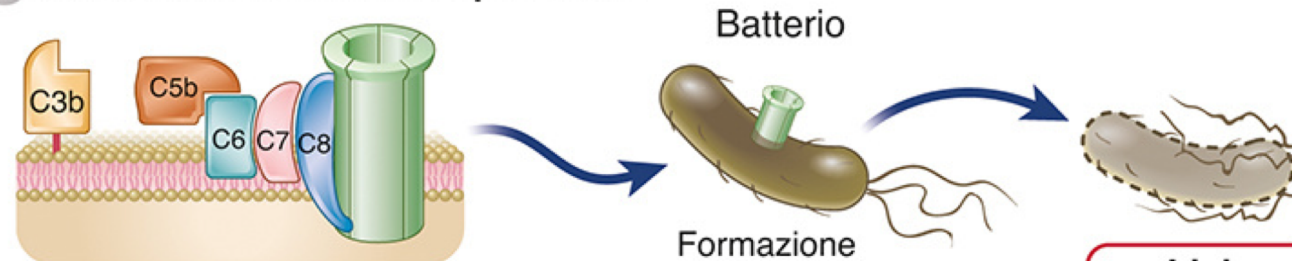


Legame di C3b al microbo, rilascio di C3a; proteolisi di C5, rilascio di C5a

Reclutamento e attivazione dei leucociti da parte di C5a e C3a

Eliminazione dei microbi da parte dei leucociti

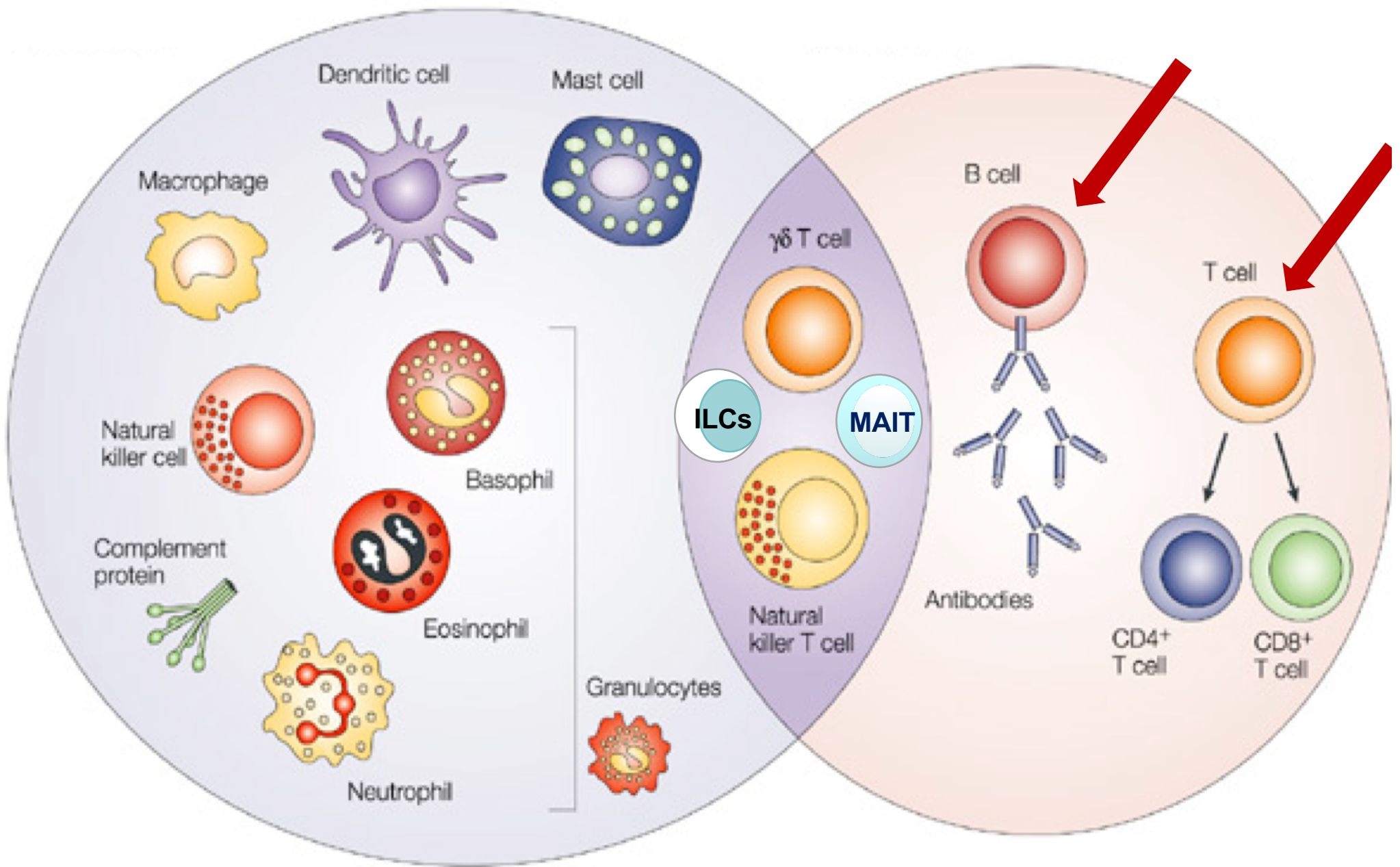
C Citolisi mediata dal complemento



Legame di C3b al batterio, attivazione delle componenti terminali del complemento

Formazione del complesso d'attacco alla membrana (MAC)

Lisi osmotica del batterio



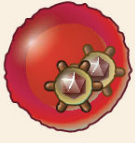
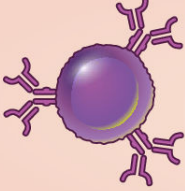

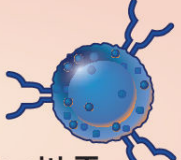
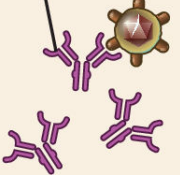
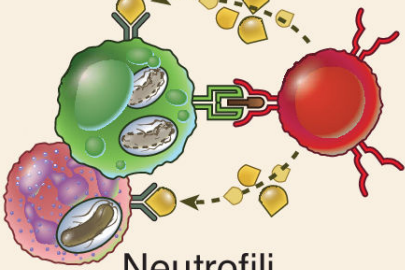
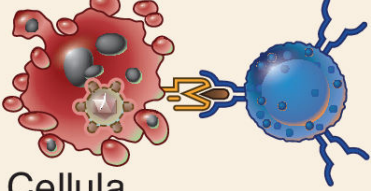


**Innate immunity
(rapid response)**

**Adaptive immunity
(late response)**

Immunità umorale

Immunità cellulare

| | Immunità umorale | Immunità cellulare | |
|----------------------|---|---|--|
| Microbo |  Microbi extracellulari |  Microbi fagocitati che sopravvivono nei macrofagi |  Microbi intracellulari (per esempio virus) che si replicano all'interno della cellula |
| Linfociti responsivi |  Linfociti B |  Linfociti T helper CD4+ |  Linfociti T citotossici CD8+ |
| Meccanismo effettore |  Anticorpo secreto |  Macrofagi attivati Neutrofili |  Cellula infettata uccisa |
| Funzioni | Blocca le infezioni ed elimina i microbi extracellulari | I fagociti attivati uccidono i microbi | Uccide le cellule infettate ed elimina i serbatoi dell'infezione |

Tipi di immunità adattativa

Caratteristiche dell'immunità innata e adattativa

Innata

Adattativa

Tempo di reazione

Minuti/ore - giorni

Giorni - settimane

Specificità

Per strutture comuni a molte specie microbiche

Per singoli epitopi di antigeni di agenti patogeni

Diversificazione

Limitata (circa 1000 recettori diversi)

Enorme (circa 10^{13} recettori diversi)

Discriminazione del self/non self

Si

Si

Memoria

No

Si

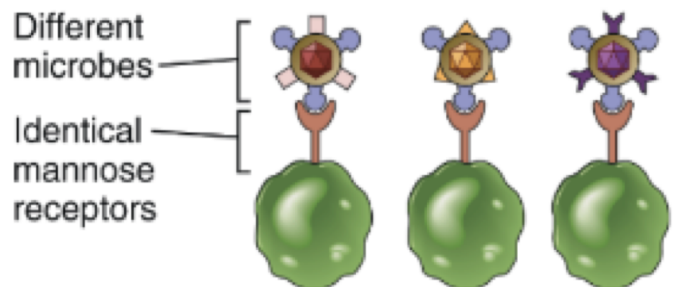

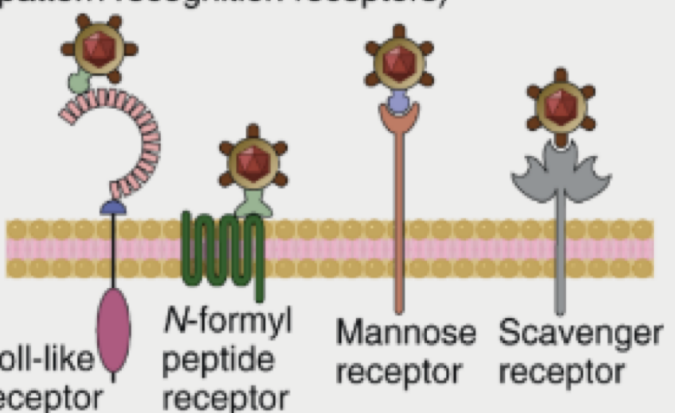

Mancanza di reattività al self

Si

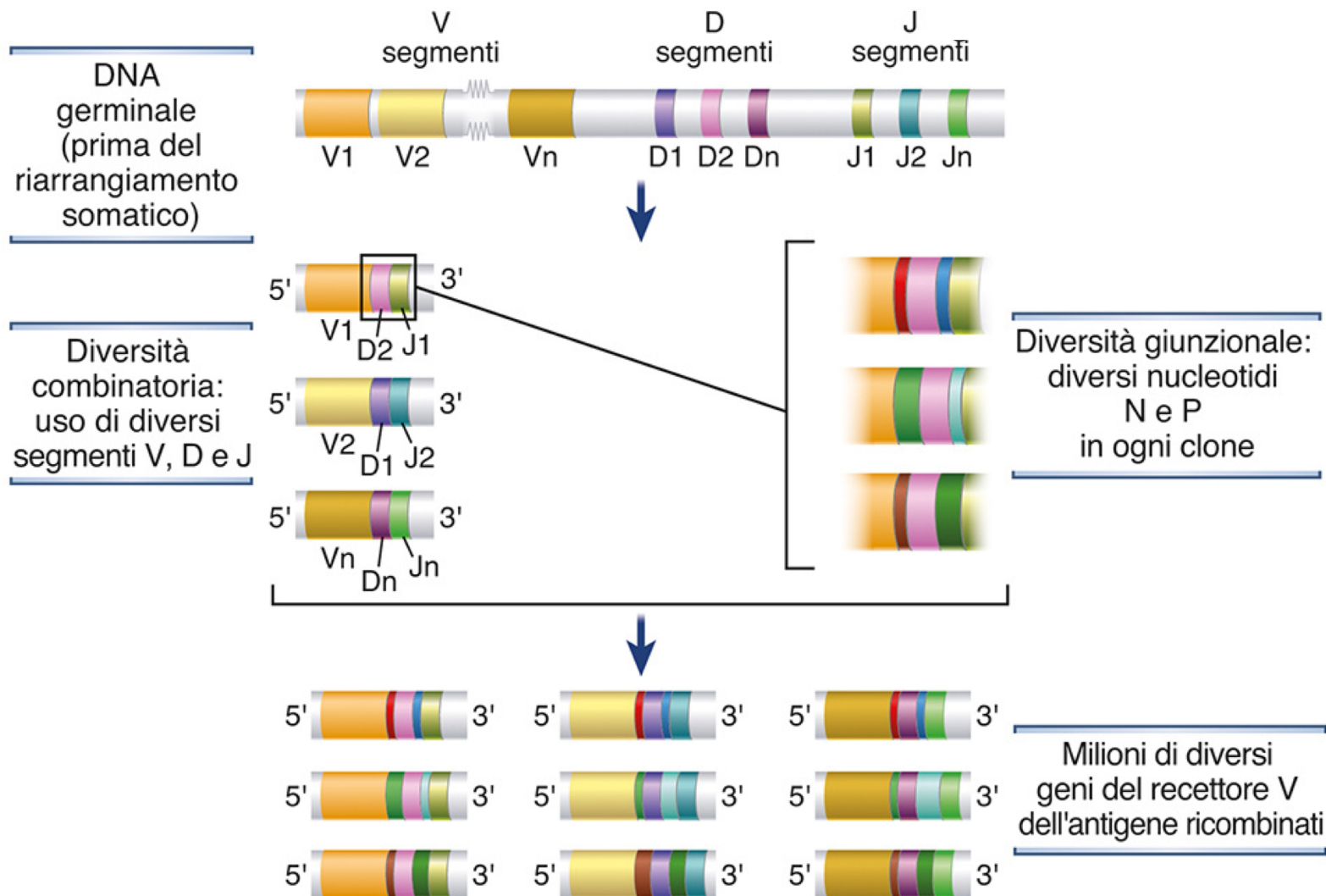
Si

Meccanismi effettori comuni per la distruzione dei patogeni

Specificità delle risposte immuni

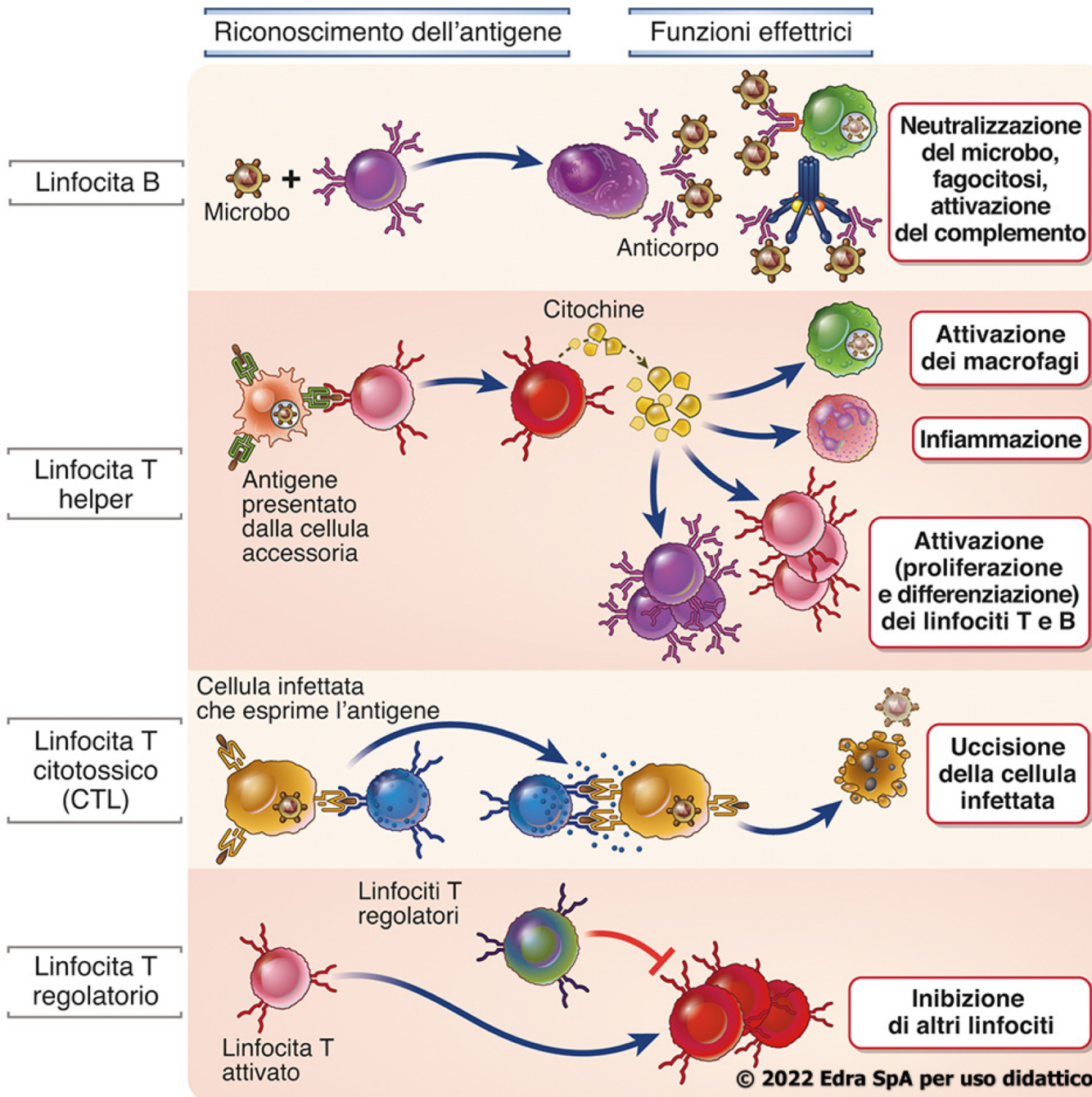
| | Innate immunity | Adaptive immunity |
|---|---|---|
| Specificity | <p>For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns)</p> <p>Different microbes Identical mannose receptors</p>  | <p>For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens</p> <p>Different microbes Distinct antibody molecules</p>  |
| Receptors | <p>Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)</p>  <p>Toll-like receptor N-formyl peptide receptor Mannose receptor Scavenger receptor</p> | <p>Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity</p>  <p>Ig TCR</p> |
| Distribution of receptors | Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage | Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors |
| Discrimination of normal self and nonself | Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions | Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity) |

Meccanismi che creano la diversità dei recettori per l'antigene (TCR e BCR)



La diversificazione del repertorio linfocitario B e T è creato dalla combinazione casuale di segmenti genici V(D)J della linea germinativa e dall'aggiunta (o delezione) di nucleotidi tra questi segmenti

Componenti della immunità adattativa



Linfociti B: producono gli anticorpi (IgM, IgG, IgA e IgE)

Linfociti T CD4⁺ helper: regolano sia le risposte innate che adattative (cellulari e umorali) attraverso le citochine

Linfociti T CD8⁺ (CTL) citotossici uccidono le cellule infettate

Linfociti T reg: inibiscono le risposte immunitarie

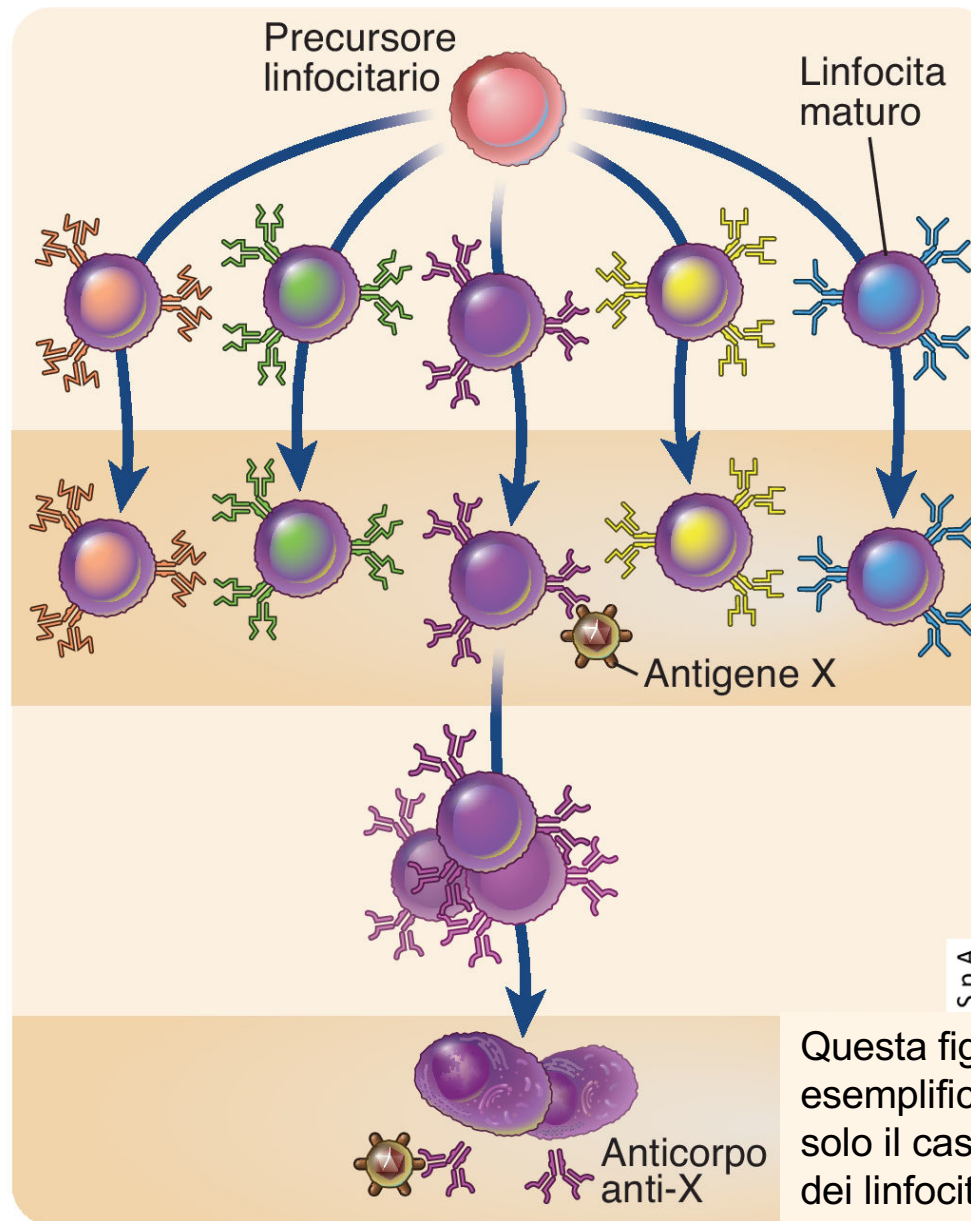
I linfociti

I cloni linfocitari maturano negli organi linfoidi primari, in assenza degli antigeni

I cloni di linfociti maturi specifici per i diversi antigeni entrano nei tessuti linfoidi

I cloni antigene-specifici vengono attivati ("selezionati") dagli antigeni

Si attivano risposte immunitarie specifiche per gli antigeni



S.p.A.

Questa figura esemplifica solo il caso dei linfociti B

Riconoscimento antigene-specifico: recettori specifici (**BCR** e **TCR**) riconoscono gli antigeni (**epitopi**) fino a 10^7 - 10^9 determinanti antigenici diversi.

Dopo riconoscimento dell'antigene aumenta il numero di linfociti esprimenti lo stesso TCR o BCR

Memoria: cellule che rispondono più velocemente e con maggiore intensità



Teoria della selezione clonale

Frank Macfarlane Burnet (1957)

Il patogeno che viene a contatto con il sistema immunitario seleziona il clone linfocitario (o i cloni linfocitari) per esso specifico/i e già preesistente/i all'interno del repertorio

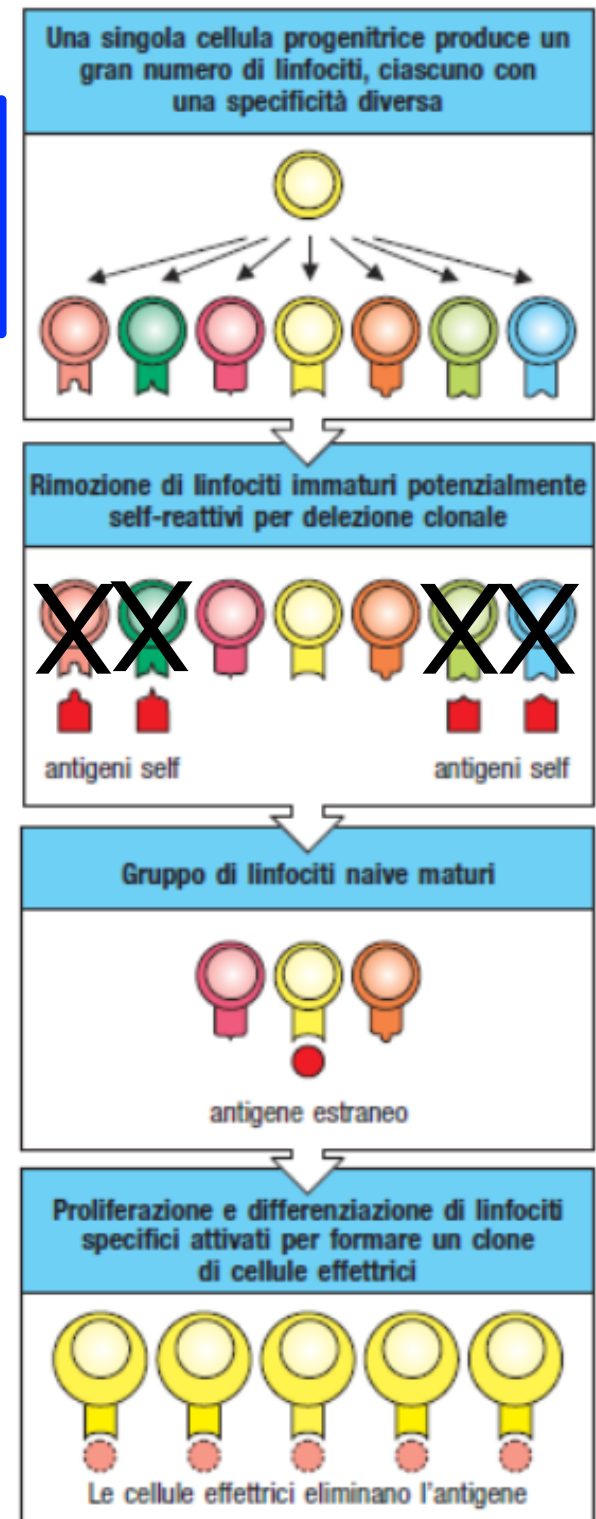
Postulati dell'ipotesi della selezione clonale

Ogni linfocita ha un solo tipo di recettore con un'unica **specificità**

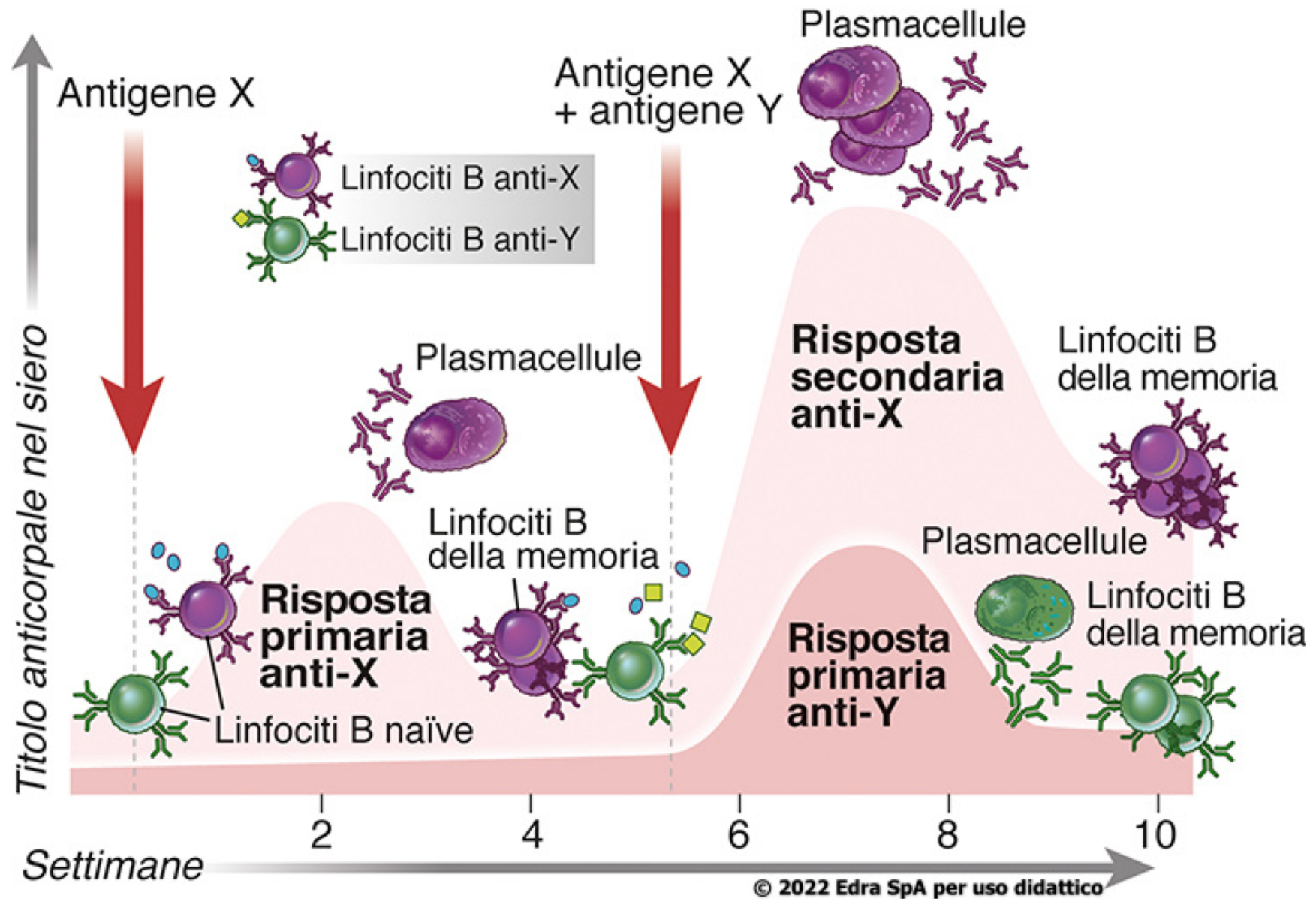
L'interazione tra una molecola estranea e il recettore linfocitario capace di legare quella molecola con elevata affinità porta all'**attivazione** del linfocita

Le cellule effettrici differenziate derivate da un linfocita attivato avranno i recettori con la stessa specificità di quelli della cellula parentale da cui sono derivate

I linfociti che hanno recettori specifici per molecole self vengono deleti nei primi stadi del loro sviluppo e quindi non sono presenti nel repertorio dei linfociti maturi



Specificità e memoria



La risposta secondaria ad un antigene è più rapida e potente di quella primaria (memoria immunologica)

Caratteristiche delle risposte immuni adattative

Specificità e diversificazione:

- Ogni linfocita esprime un solo tipo di recettore
- Le porzioni di antigene riconosciute in modo specifico dai linfociti sono definite **epitopi**.
- I recettori sui linfociti sono altamente **diversificati** e in grado di riconoscere un grande numero di antigeni (**repertorio linfocitario**). L'antigene "seleziona" uno o più cloni linfocitari entro un repertorio che si è sviluppato prima ed indipendentemente dall'antigene, sulla base della specificità del riconoscimento (**selezione clonale**).

Espansione clonale: l'incontro con un antigene induce una forte proliferazione dei linfociti che esprimono un recettore specifico per quell'epitopo.

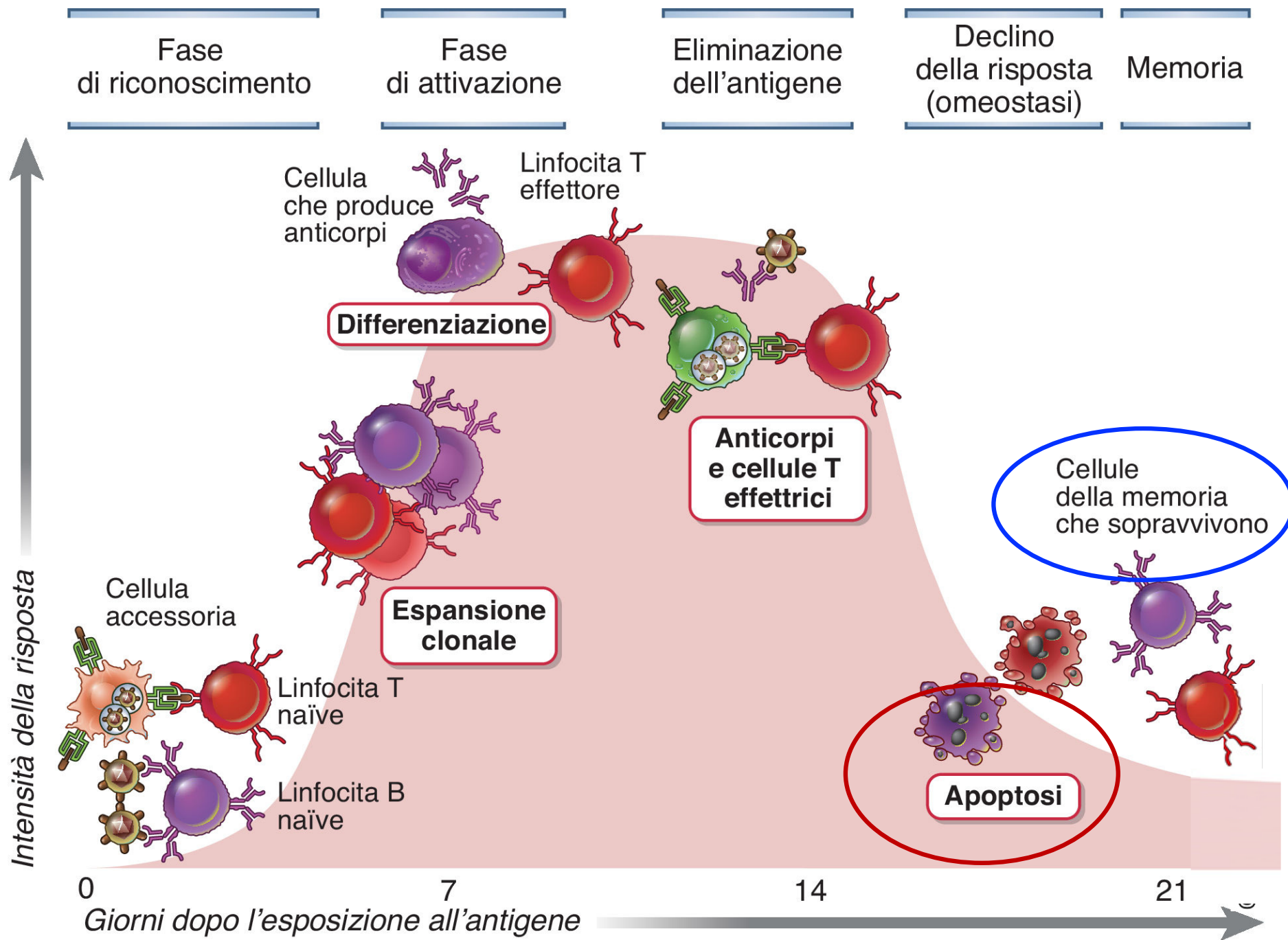
Specializzazione: a seconda del tipo di microbo si attiveranno risposte specializzate con produzione di particolari anticorpi o citochine o attività cellulari.

Memoria: l'esposizione ad un antigene aumenta la capacità di rispondere allo stesso in seguito a successivi incontri (**risposte secondarie**). Le risposte secondarie sono più rapide e potenti e sono mediate dalle cellule della **memoria**.

Risoluzione: le risposte immuni si esauriscono dopo la stimolazione riportando il sistema ad uno stato di riposo o **omeostasi**. Questo avviene quando il microbo è stato eliminato.

Non reattività verso il self: capacità di riconoscere gli agenti estranei (**non-self**) senza reagire verso i propri (**self**). Fenomeno della **tolleranza**

Fasi della risposta immune adattativa



I linfociti T richiedono la presentazione dell'antigene da parte di cellule presentanti professioniste (APC)

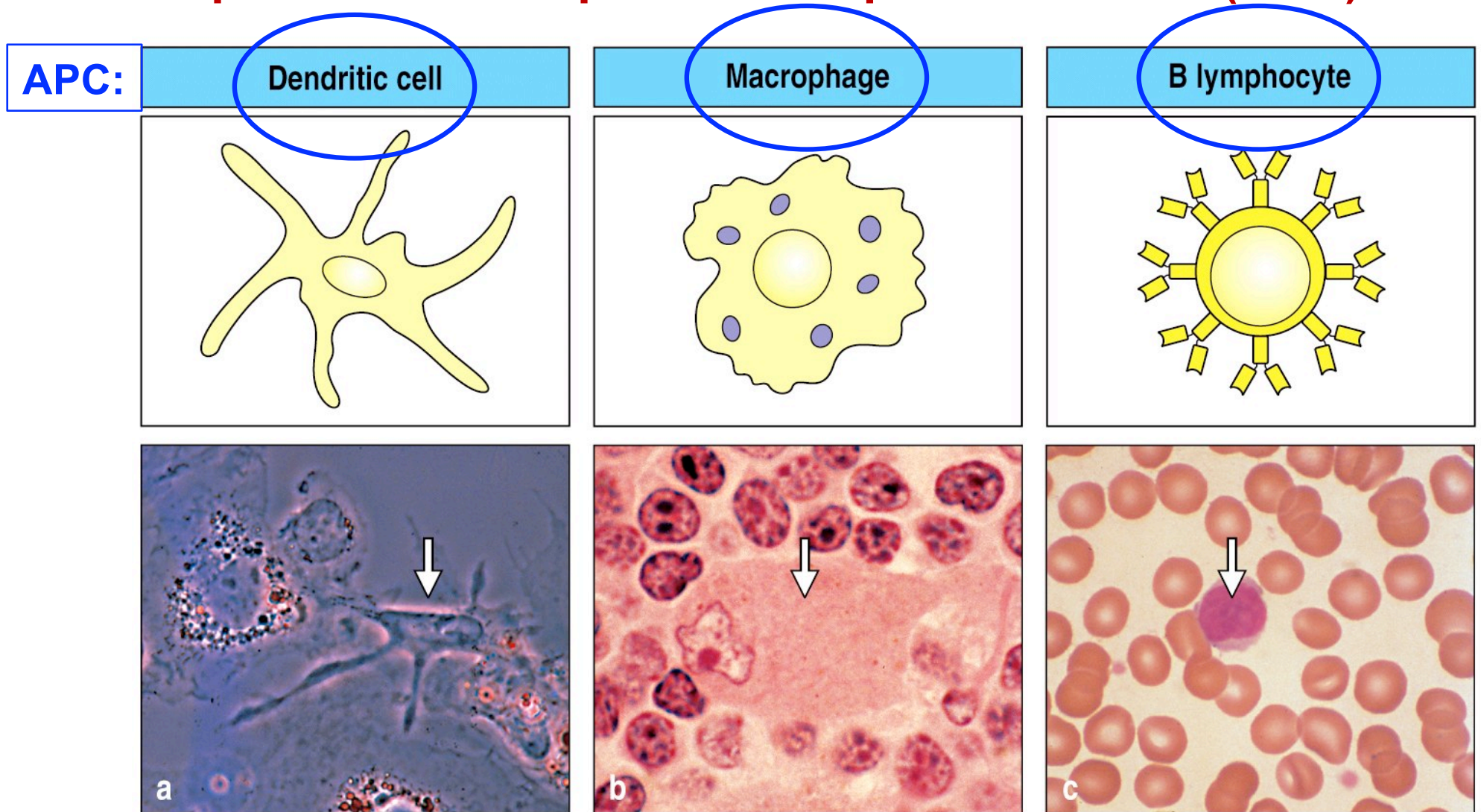
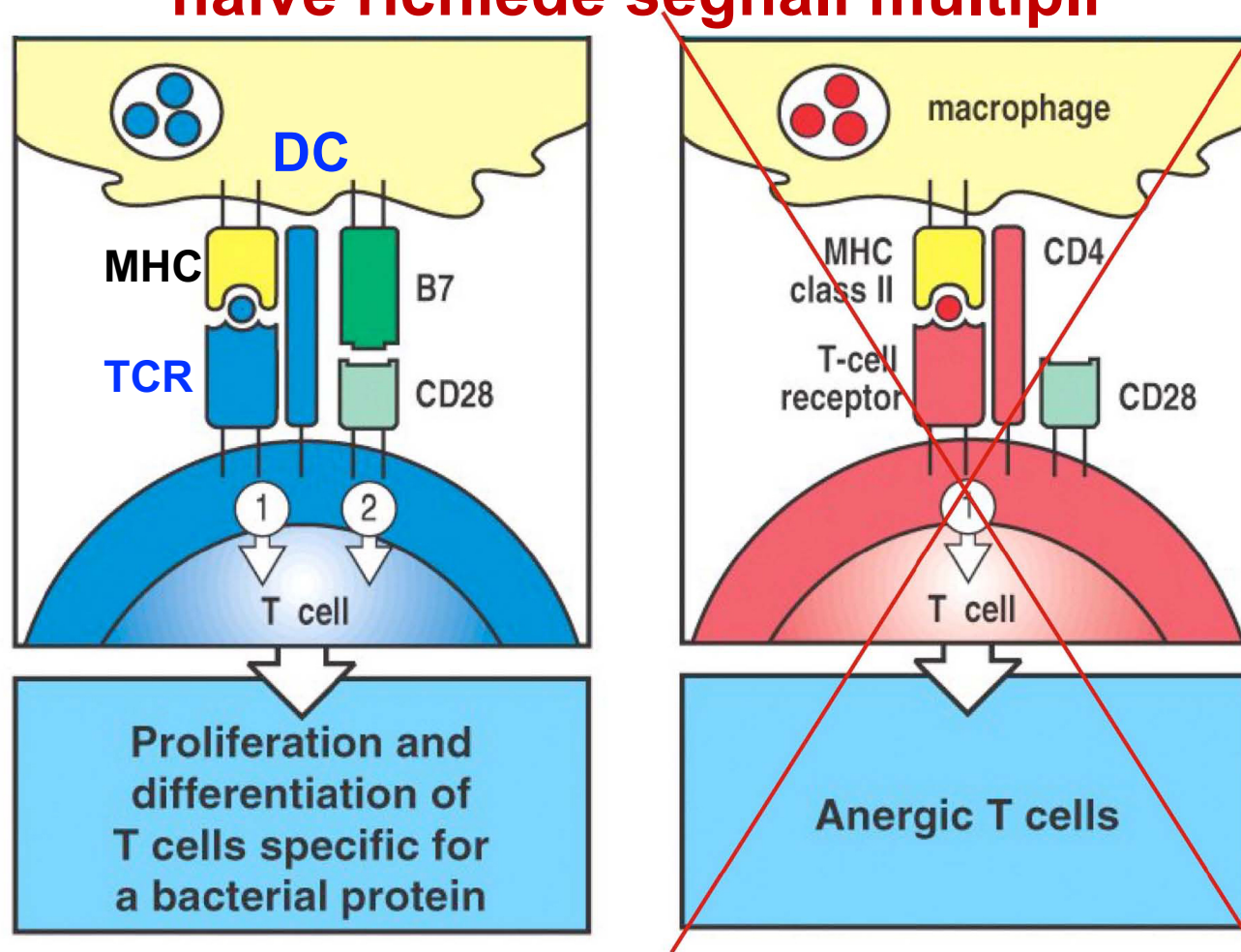


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'attivazione ed il differenziamento dei linfociti T naive richiede segnali multipli



Il primo segnale è quello del riconoscimento (**TCR**) e il secondo (**CD28**) è necessario per la proliferazione; in assenza del secondo segnale i linfociti T **diventano anergici**

Il terzo segnale (citochine) è necessario per la polarizzazione del linfocita T

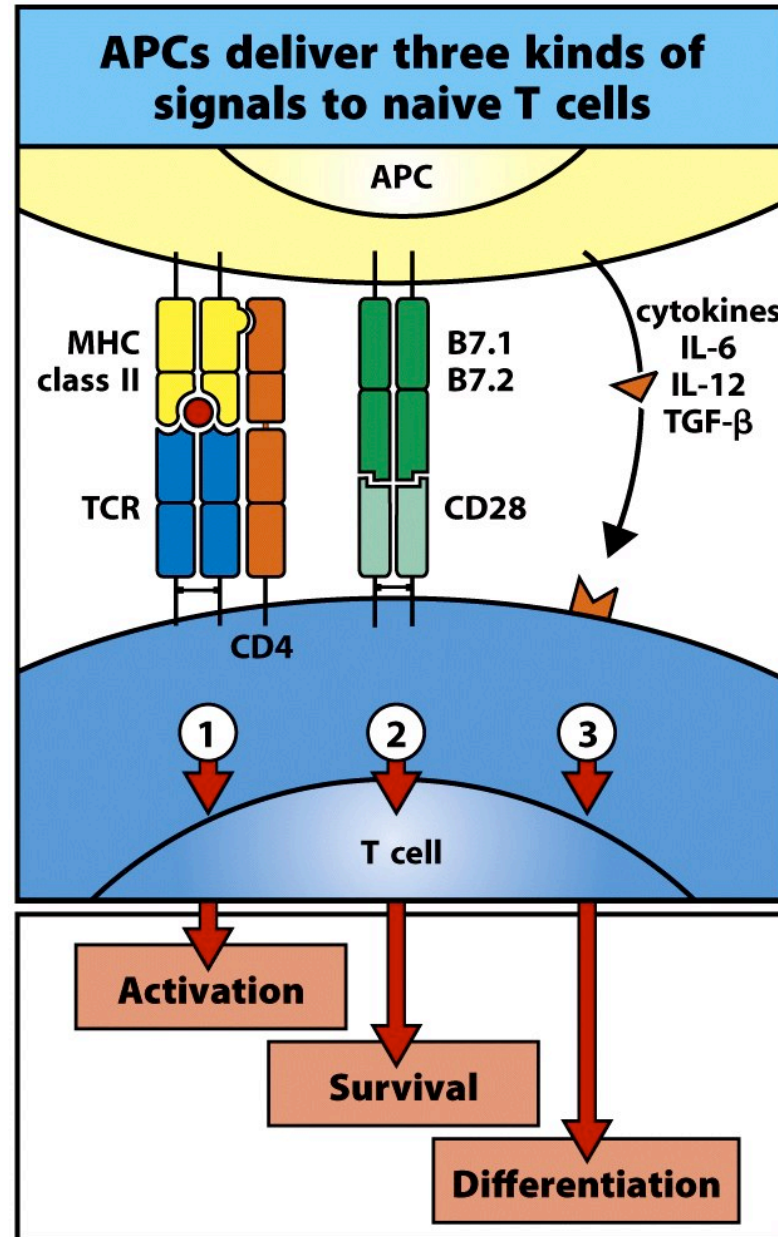
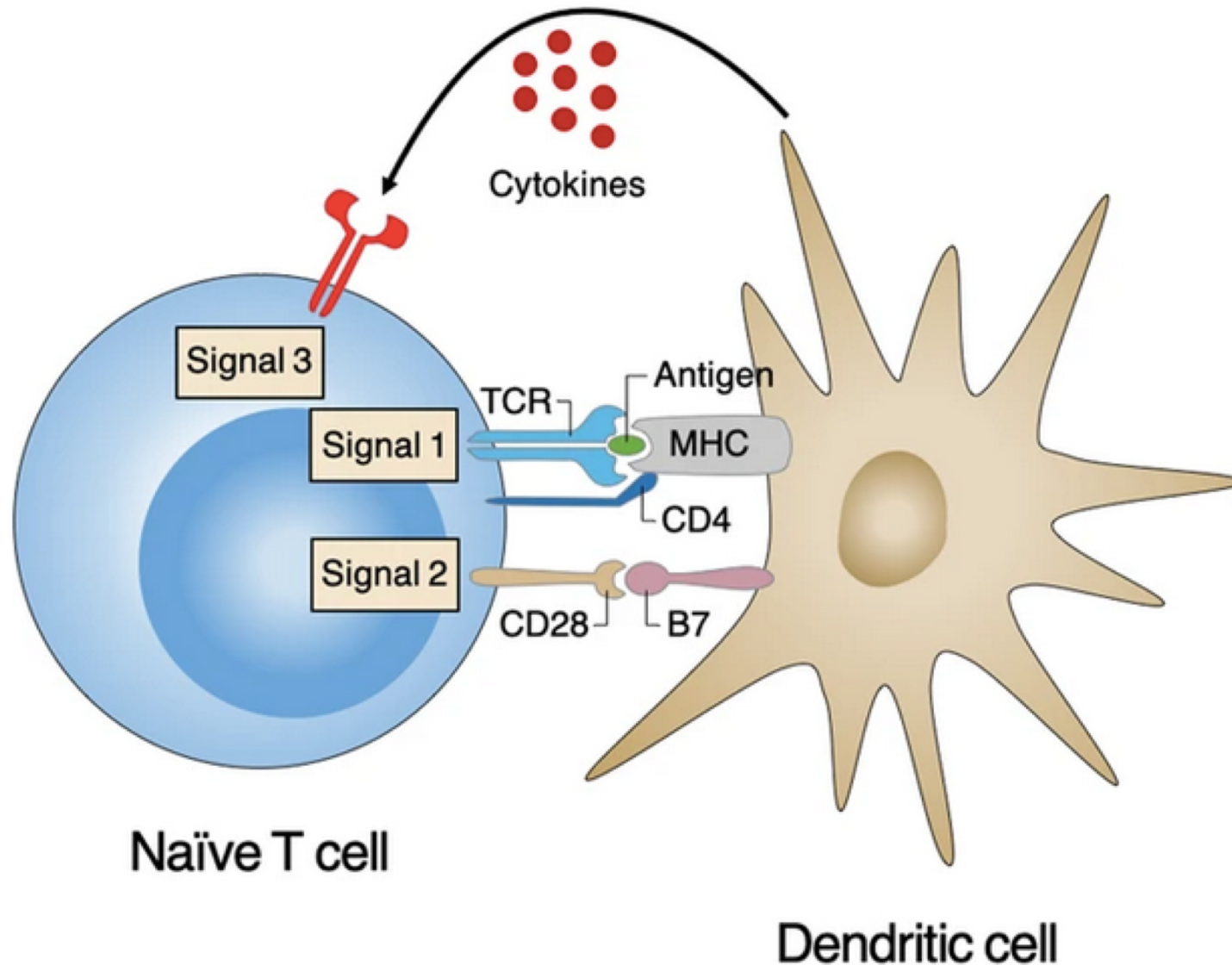


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

L'attivazione antigene-specifica dei linfociti T



Antigen-specific T-cell activation requires three distinct signals. **Signal 1** is antigen-specific signaling mediated by T-cell receptor (TCR) engagement of pathogenic peptides presented by major histocompatibility complex (MHC) molecules. **Signal 2** is costimulatory signaling, which is mainly mediated by the interaction of CD28 with one of the B7 molecules (CD80 and CD86). **Signal 3** is polarizing signaling mediated by various cytokine milieus produced by dendritic cells.