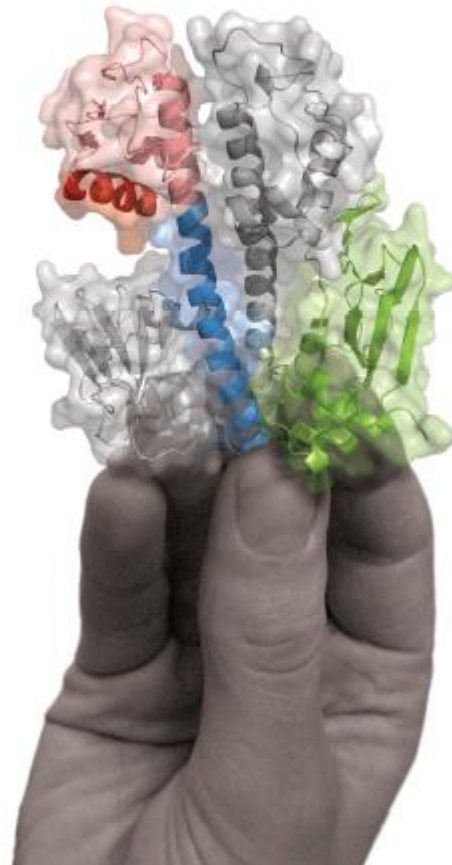




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione
delle
Scienze Biomediche**

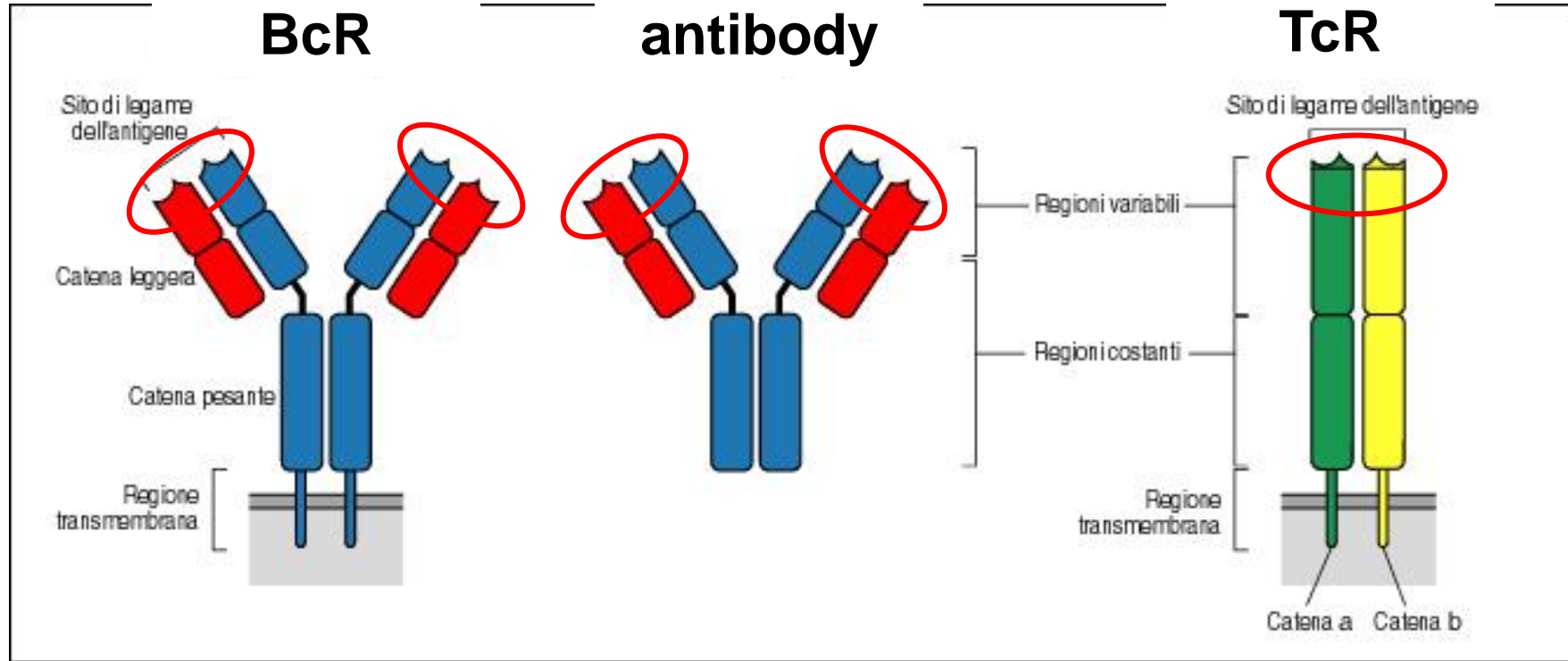
Prof.ssa Cristina Cerboni

*L'immunità adattativa:
i linfociti B (parte II)*

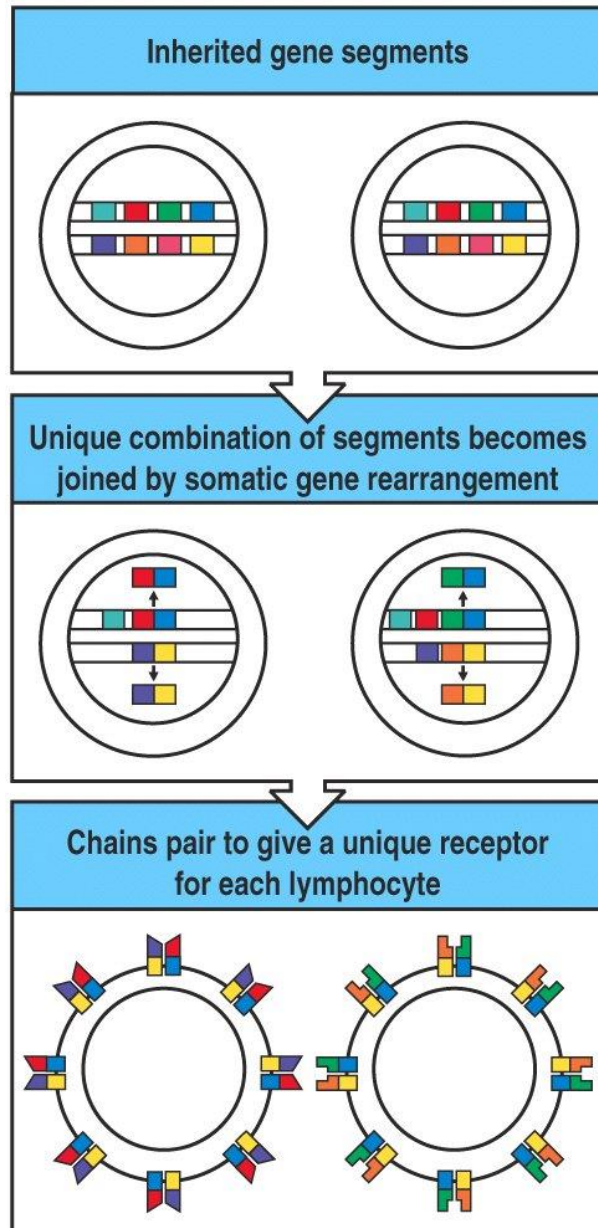
Anno Accademico 2023-2024

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

I recettori per l'antigene



QUANDO E COME SI FORMANO I RECETTORI PER L'ANTIGENE?

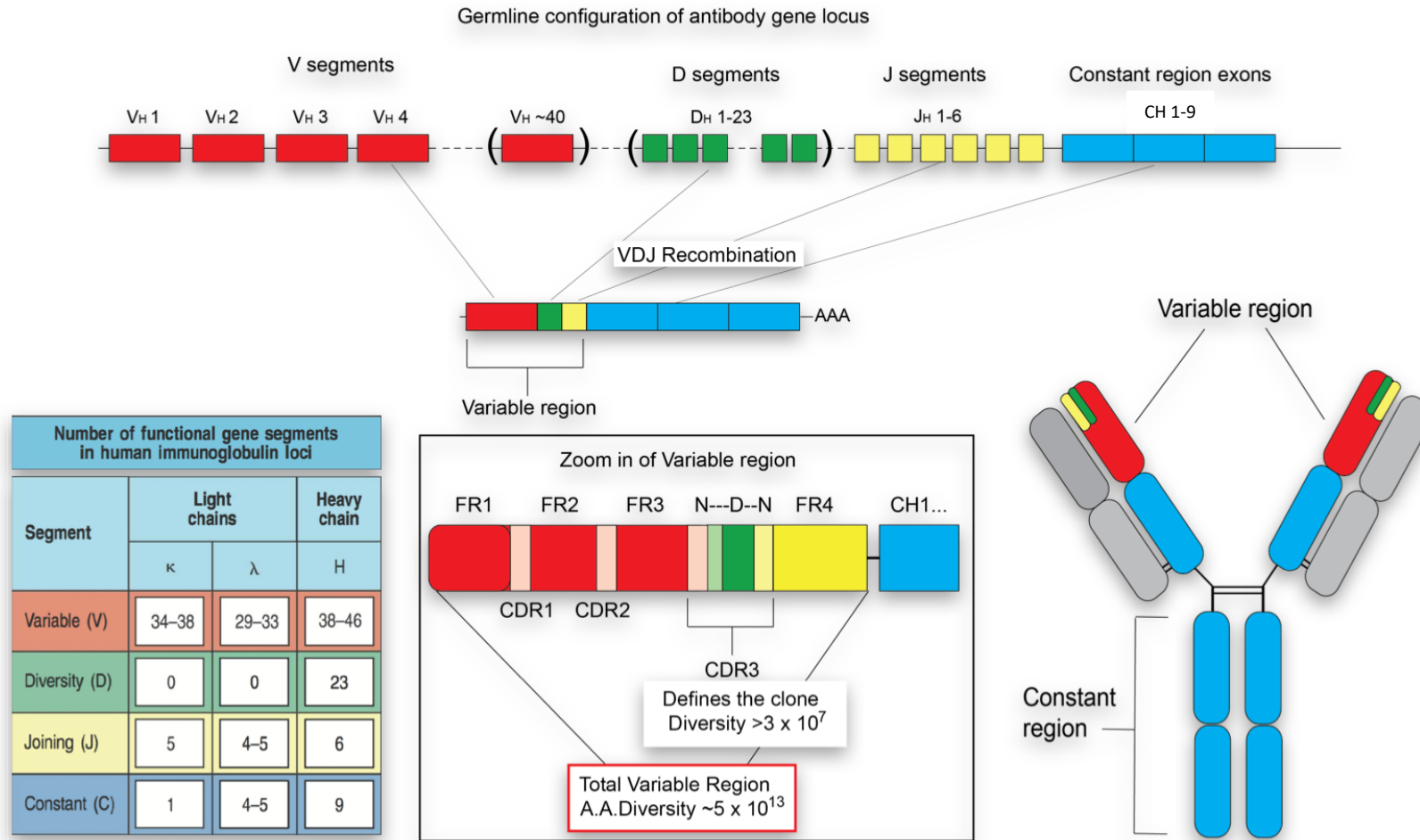


➤ I recettori per l'antigene si formano durante la maturazione dei linfociti mediante eventi di ricombinazione somatica del tutto casuali.

➤ Ogni linfocita al termine della ricombinazione somatica esprimerà un solo tipo di recettore per l'antigene.

Si possono generare 10^{10} - 10^{18} specificità diverse!

LA RICOMBINAZIONE (o riarrangiamento) VDJ, o come si formano i recettori per l'antigene

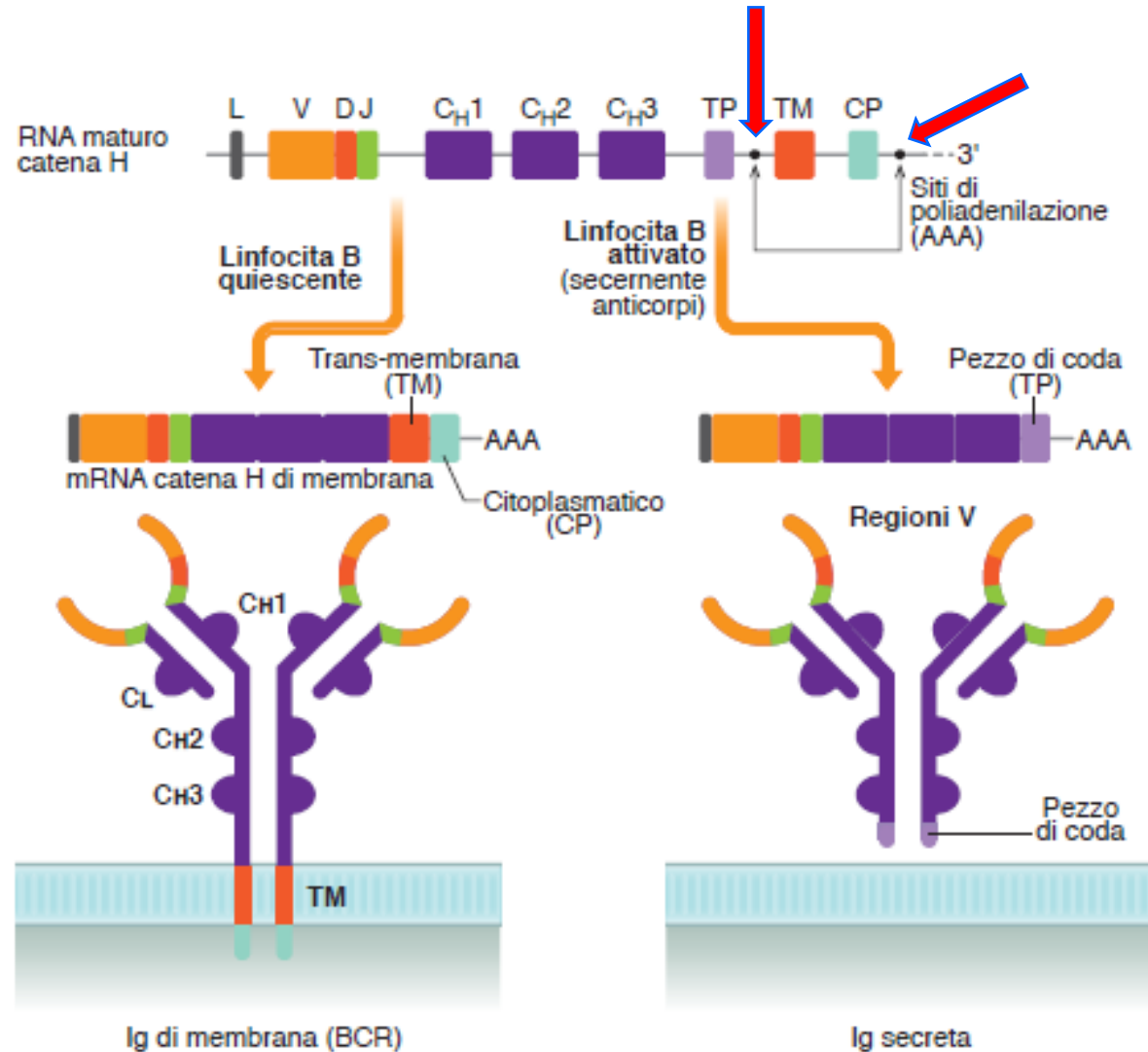


Come fa un anticorpo di membrana ad essere secreto?

Il passaggio da BCR ad anticorpo solubile

FIGURA 6.29.

Produzione di Ig di membrana e Ig secrete. La figura illustra il meccanismo attraverso cui un linfocita B può produrre catene anticorpali che restano ancorate alla membrana oppure, in alternativa o esclusivamente, molecole che vengono secrete come anticorpi solubili. Questo fenomeno è possibile grazie allo *splicing* alternativo del trascritto RNA nucleare primario, la cui traduzione prosegue fino al secondo sito AAA, includendo il cosiddetto pezzo di coda (TP) e il segmento transmembrana (TM). Quando, a seguito dell'attivazione cellulare, il linfocita B nella fase effettrice si orienta verso la secrezione di anticorpi, la traduzione dell'RNA primario si arresta invece al primo sito AAA; non vengono così tradotti i prodotti dei segmenti TP e TM, e la molecola non ha nessun ancoraggio nel *bilayer* lipidico e viene trasferita dal Golgi all'esterno della cellula.



*splicing alternativo dell'RNA
(con o senza la parte TM e Cyt)*

Diverse catene pesanti = diverse classi di anticorpi (ma stesso antigene)

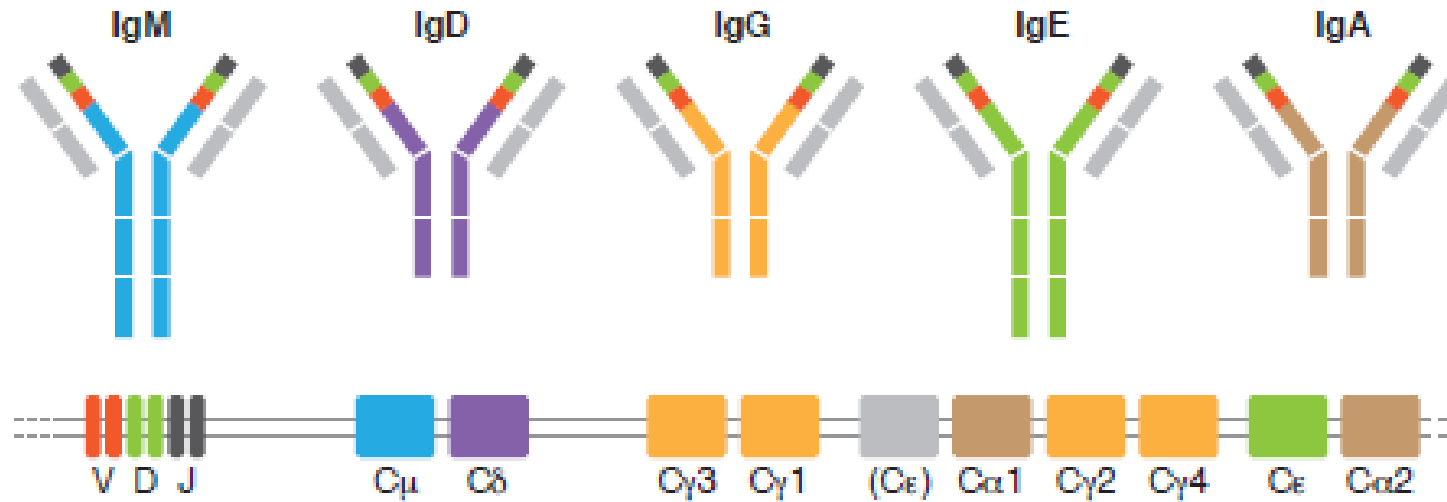


FIGURA 6.13.

La disposizione dei segmenti genici codificanti le catene pesanti delle Ig sul cromosoma 14 umano in configurazione germinativa. La parte bassa della figura rappresenta la sequenza dei segmenti genici codificanti le diverse classi e sottoclassi. Il codice dei colori corrisponde sia nella sequenza dei segmenti genici che nella struttura dei domini variabili e costanti delle corrispondenti molecole di Ig (raffigurate nella parte superiore della figura). Le catene leggere, codificate su altri cromosomi, non sono considerate.

Scambio di classe degli anticorpi (*switch isotipico*)

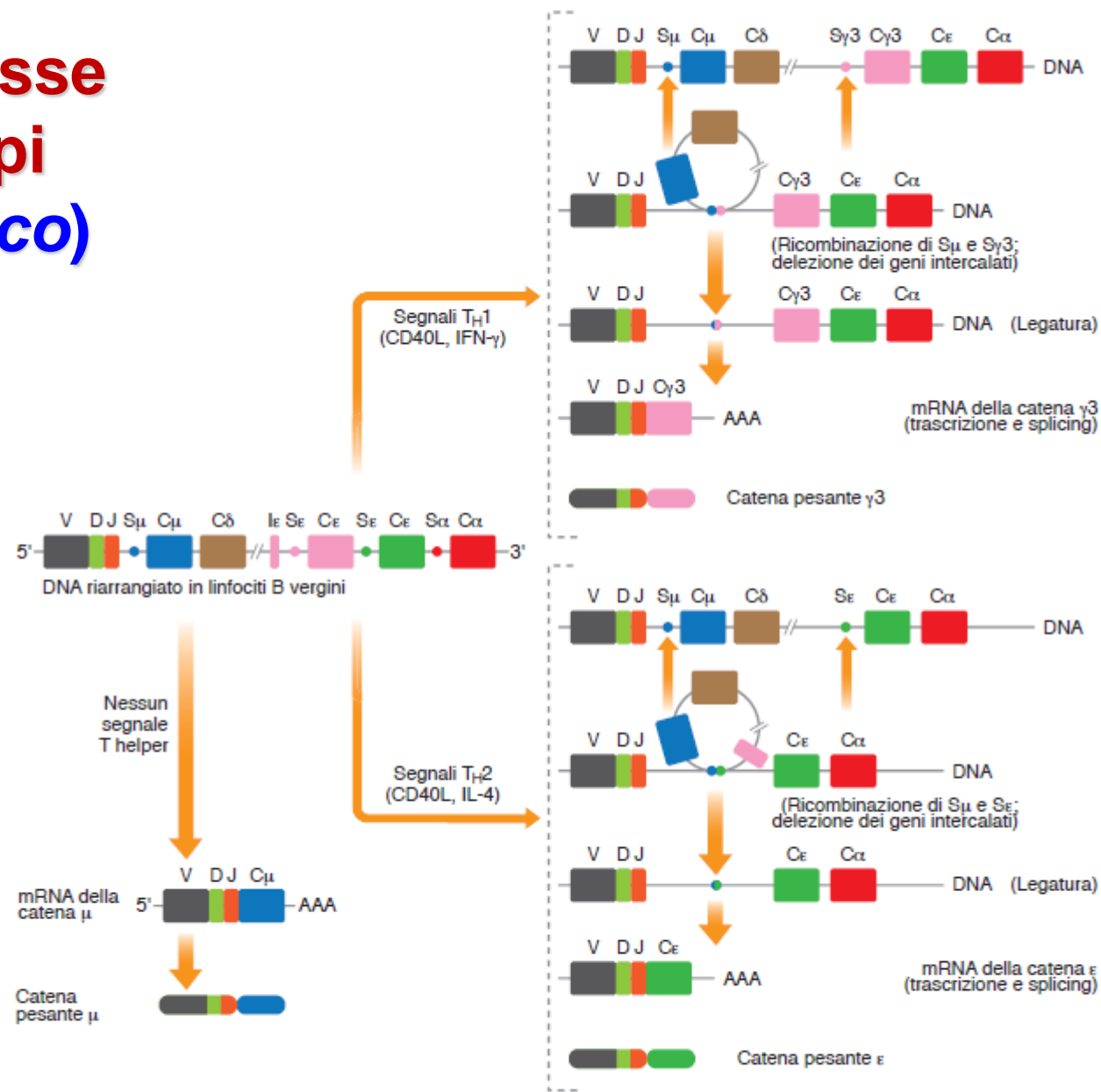


FIGURA 6.31.

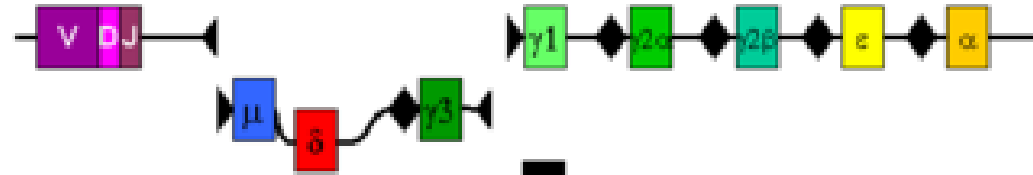
Lo **switch isotipico**. A differenza di quanto accade per la co-espressione di IgM e IgD e per la produzione di Ig secrete e di membrana, lo scambio isotipico non è mediato da fenomeni di *splicing* alternativo dell'RNA ma da un riarrangiamento irreversibile del DNA del cromosoma 14, con elisione di segmenti intercalati tra i segmenti genici che si ricombinano.

Scambio di classe degli anticorpi (*switch isotipico*)

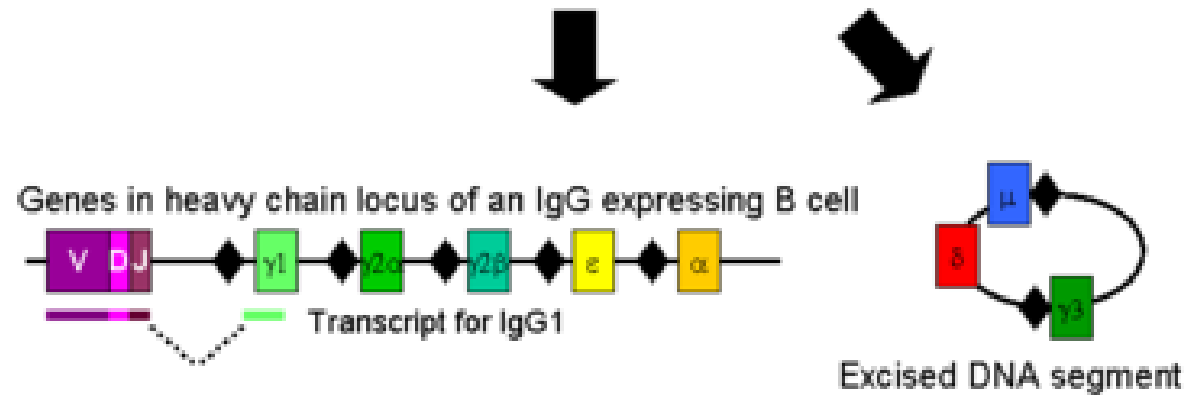
Genes in heavy chain locus of an IgM expressing B cell



Removal of DNA segment by enzyme activity between switch regions

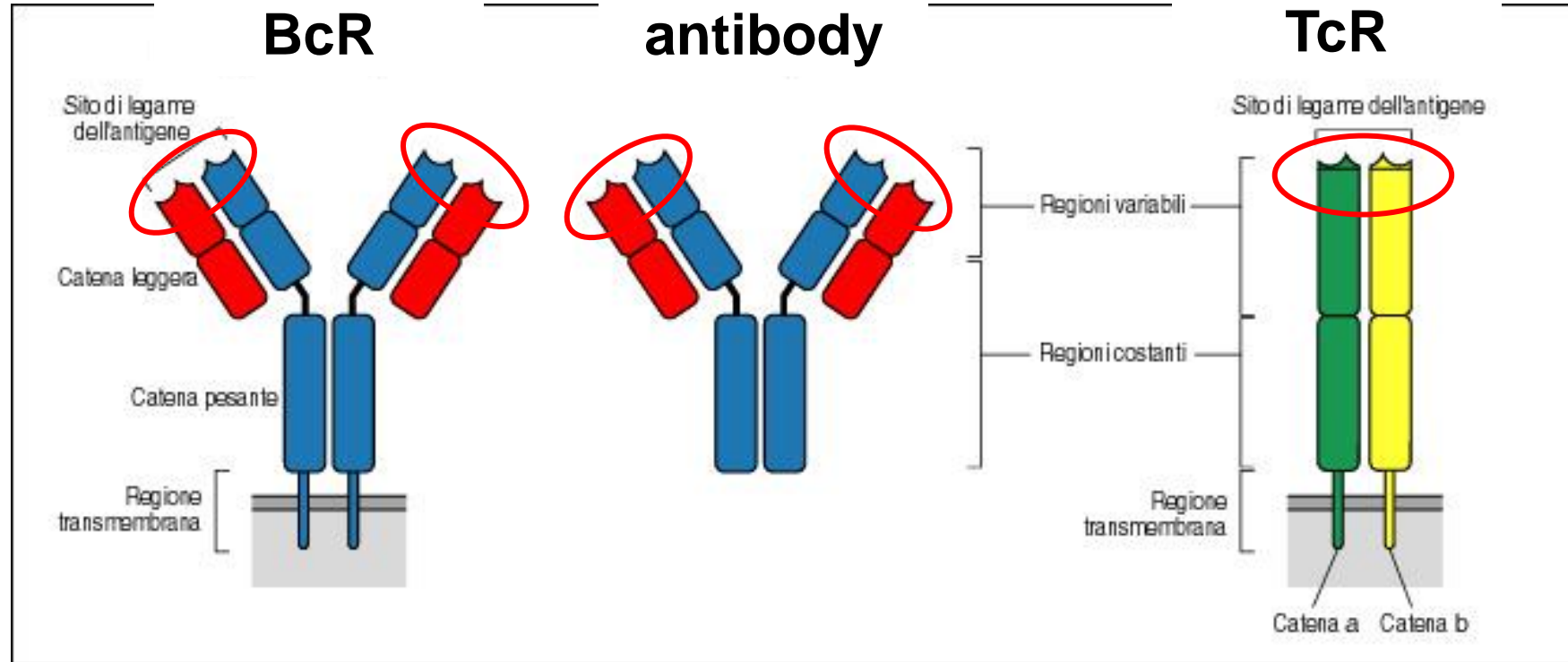


Non-homologous end joining of DNA at switch regions



Quindi...

Tutti i recettori per l'antigene sono generati mediante un processo casuale...



ma si possono generare 10^{10} - 10^{18} specificità diverse!

Il problema centrale del sistema immunitario è discriminare tra:

SELF

**Tutti i normali
costituenti normali
dell'organismo**

E

NON-SELF

**Costituenti dei
patogeni, o costituenti
propri alterati**

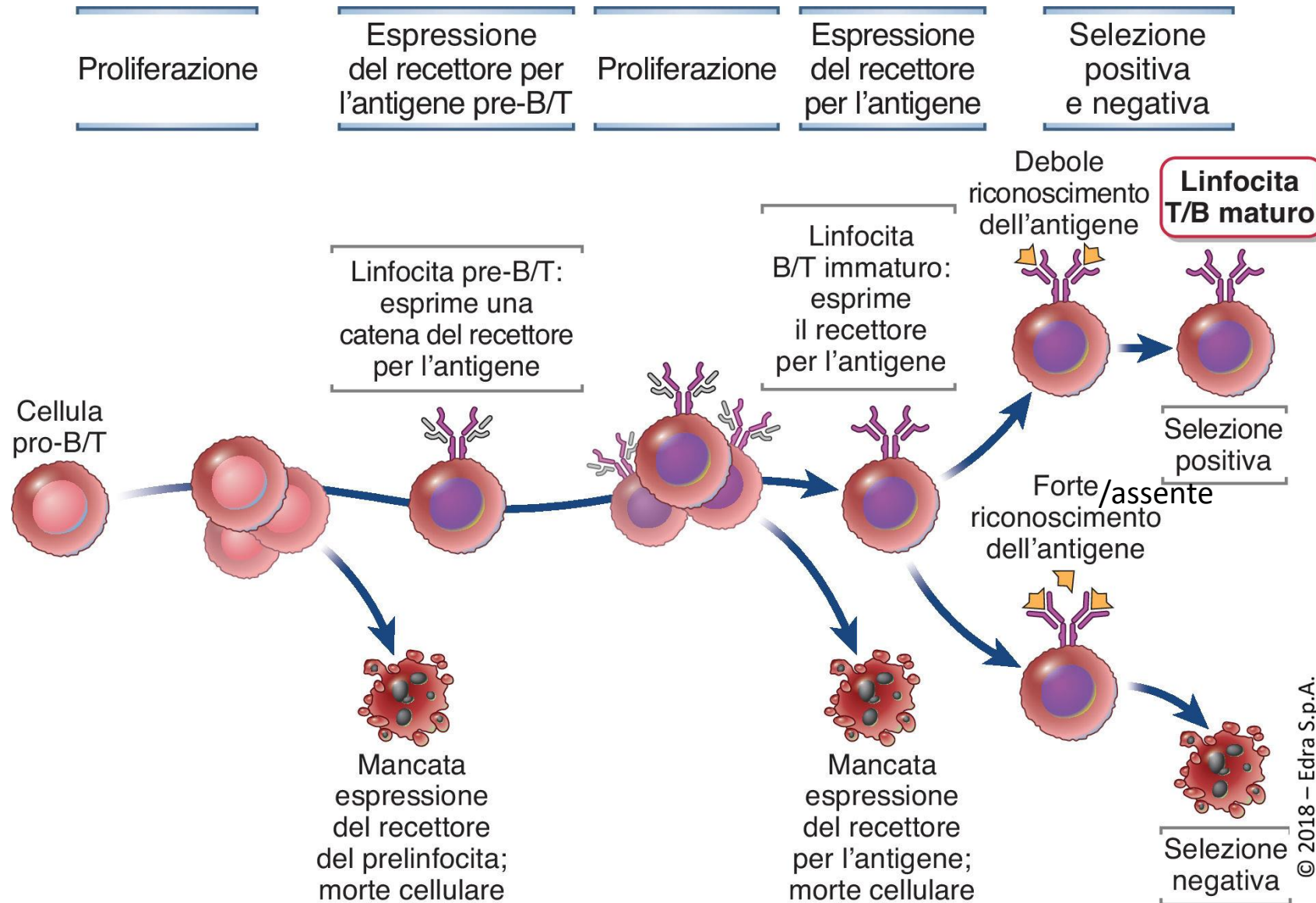
**RISPONDERE all'estraneo (*non-self*) (o al *self alterato*)
ESSERE tollerante al *self***

Obiettivi principali della maturazione di un linfocita B:

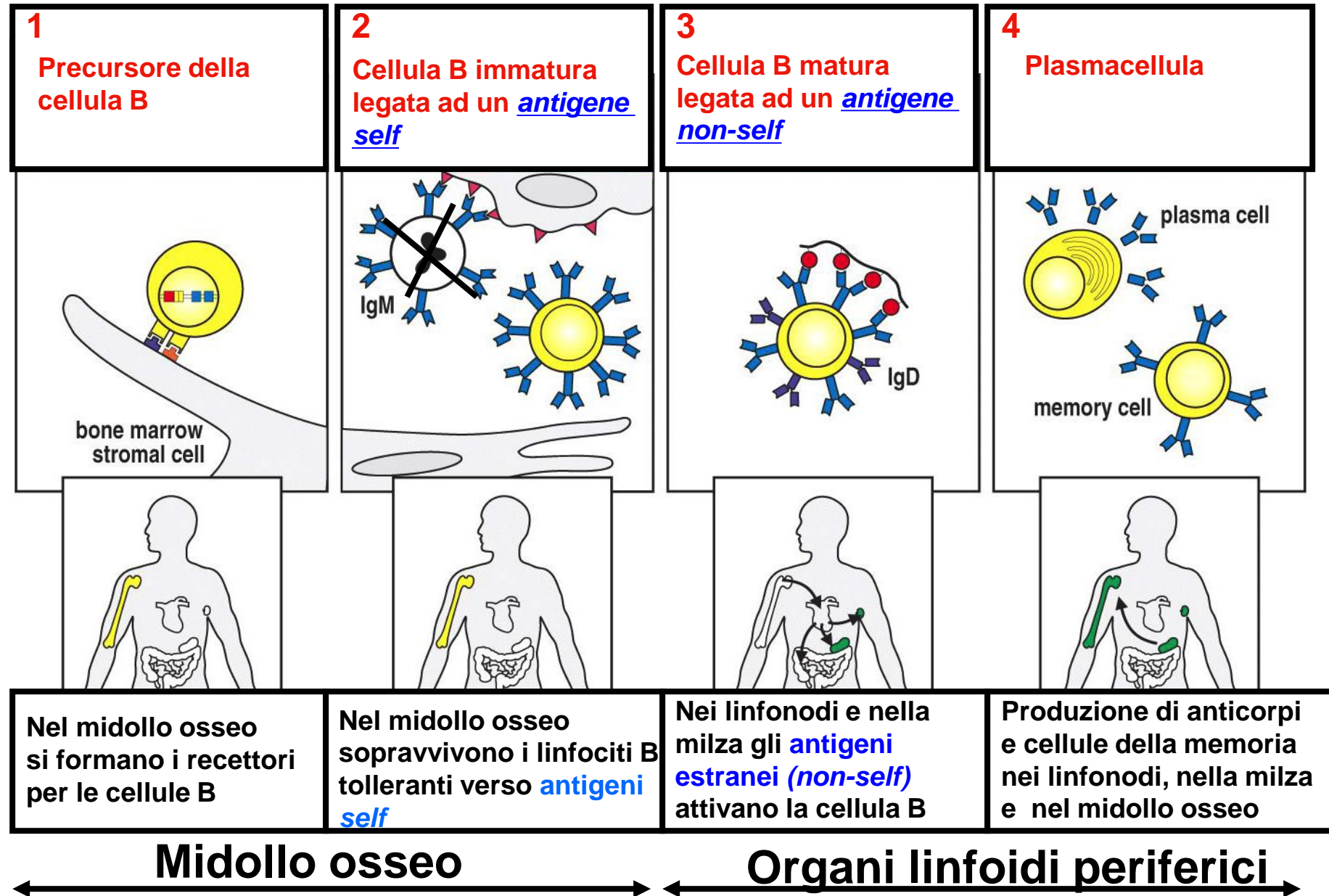


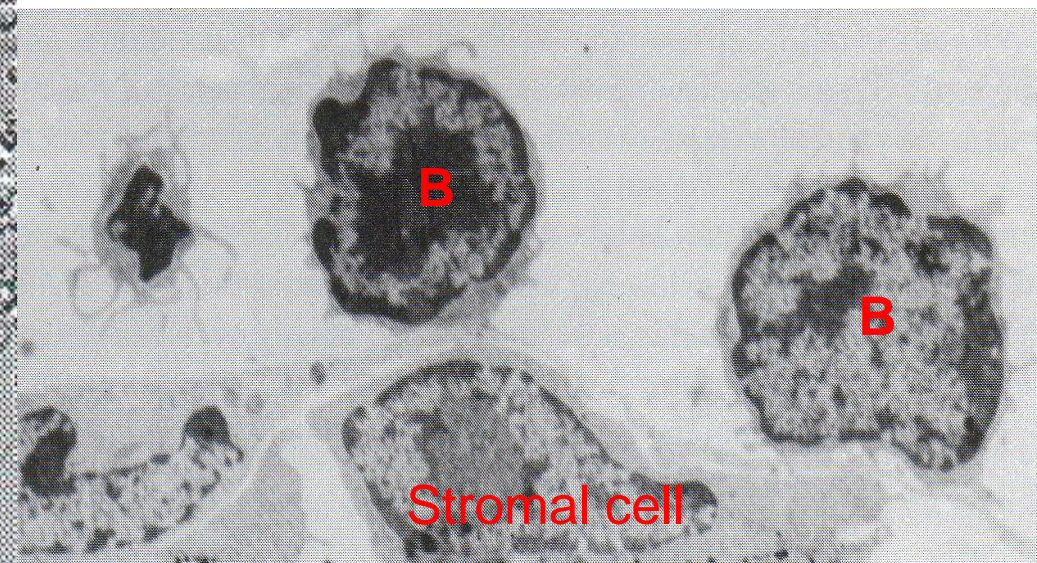
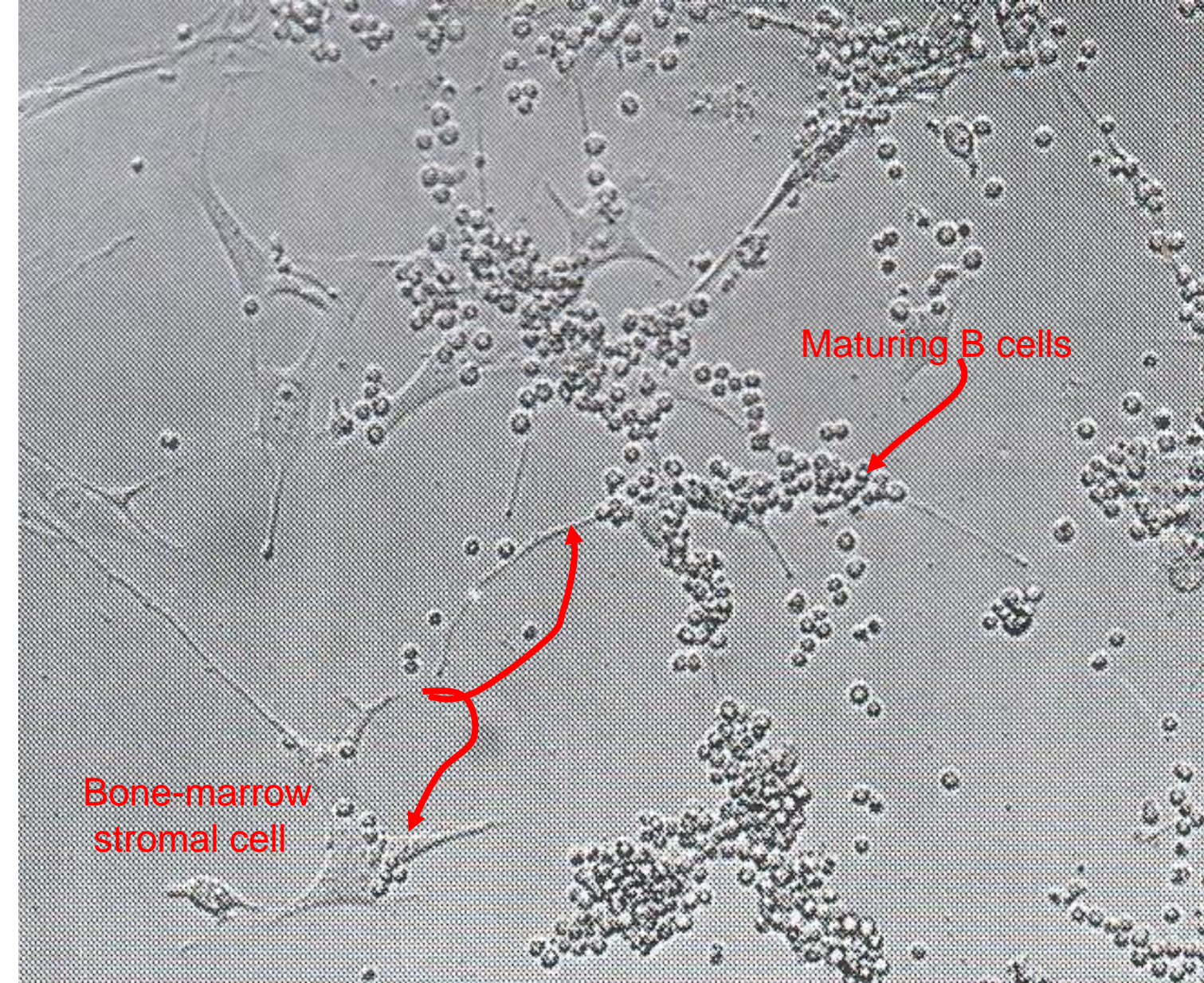
1. Generare un vasto repertorio di cellule/recettori per il riconoscimento (creare un alto numero di cloni diversi, con **diversi recettori per l'antigene**)
2. Garantire la tolleranza verso il *self* (eliminare i cloni specifici per gli **autoantigeni**)

La maturazione dei linfociti B (e T)

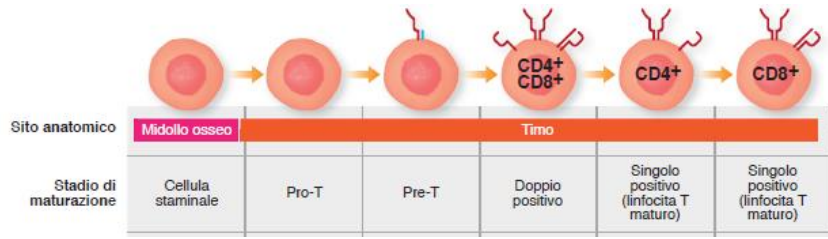


Il ciclo vitale di una cellula B può essere suddiviso in quattro fasi principali





La differenziazione dei linfociti T (timo)

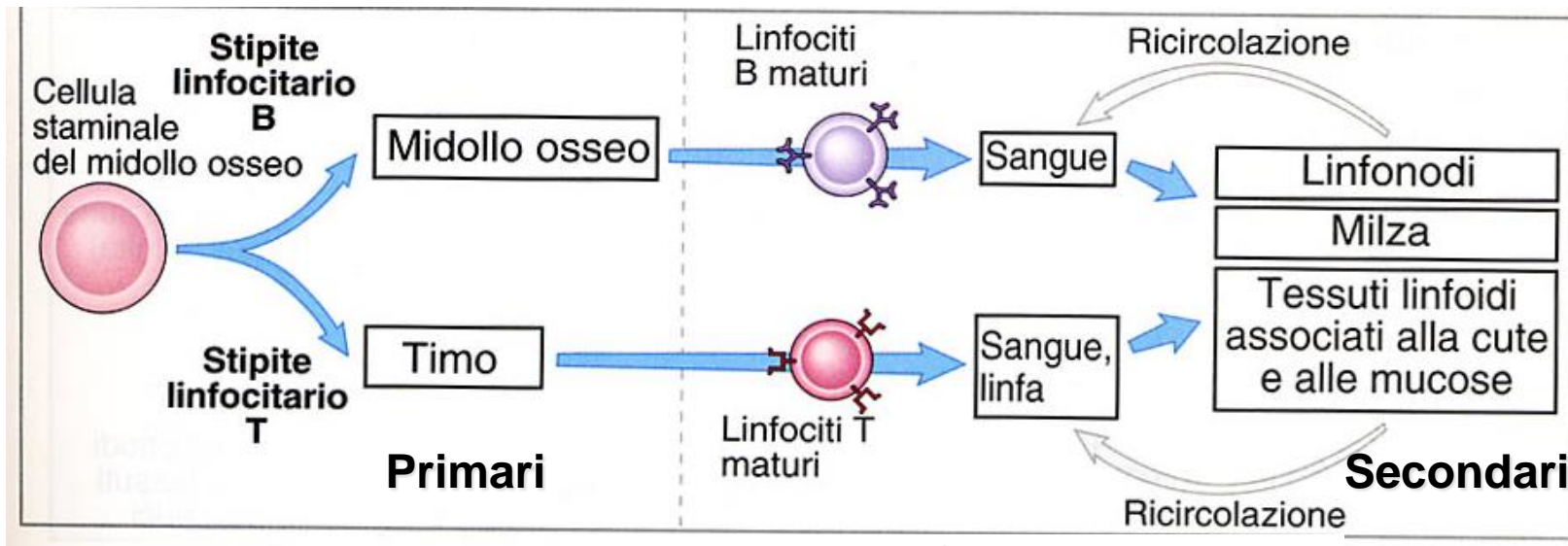


La differenziazione dei linfociti B (midollo osseo)

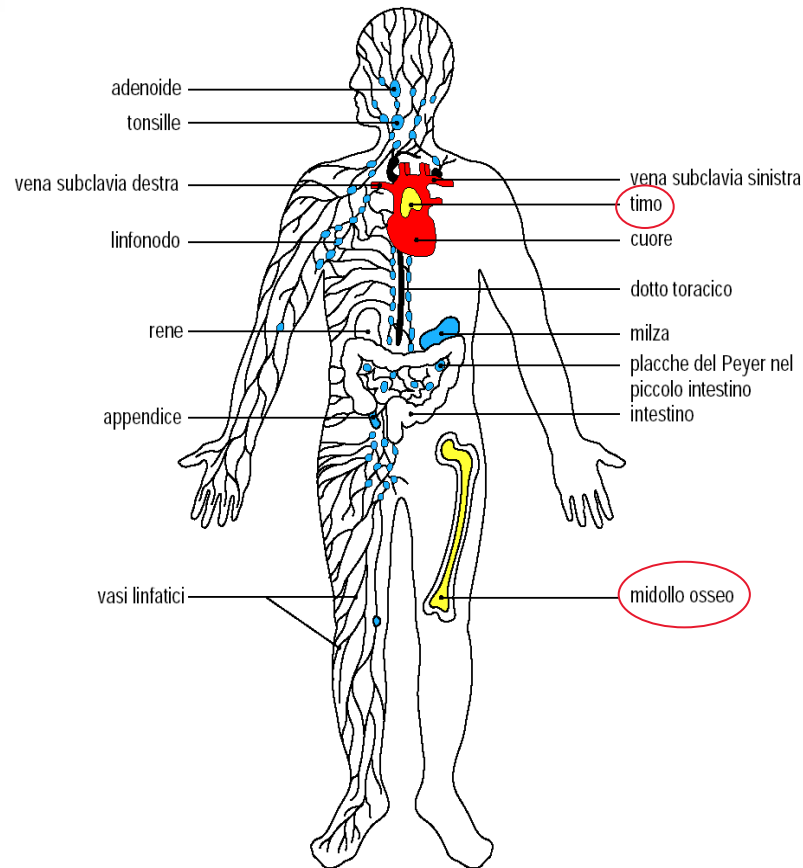


Stadio di maturazione	Progenitore linfoide	Linfocita pro-B	Linfocita pre-B	Linfocita B immaturo	Linfocita B maturo	Linfocita B attivato	Plasmacellula
Eventi principali	Proliferazione mediata da SCF e IL-7; inizio riarrangiamento geni Ig		Ricombinazione catena μ ; espressione catena leggera sostitutiva	Ricombinazione catene leggere κ e λ ; selezione repertorio	Editing del recettore (?); selezione repertorio	Inizia la secrezione di Ig; scambio isotipico; maturazione affinità	Secrezione di Ig a livelli elevati
Sito anatomico	Midollo osseo			Organi e tessuti linfoidi secondari			
Dipendenza dall'antigene			No	Antigene self		Antigene non self	
Espressione di Ig	No	No	Recettore pre-B; catena μ citoplasmatica	IgM ⁺	IgM ⁺ IgD ⁺	IgM ⁺	Vari isotipi secreti; no BCR
Espressione di Ig- α e Ig- β	No	No	Si	Si	Si	Si	No

	Caratteristiche					
	Costitutive			Inducibili		
	BCR	MHC di classe II	Elevata produzione anticorpi	Prolifera-zione	Ipermu-tazione somatica	Scambio isotipico
Linfocita B	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Plasmacellula	NO	NO	SI	NO	NO	NO



Gli organi linfoidi sono la sede di maturazione e attivazione dei LINFOCITI T e B



La generazione della diversità e la discriminazione **SELF/NON-SELF**



Ogni individuo possiede un grande numero di linfociti diversi:

10^{10} - 10^{18} LINFOCITI DIVERSI

- Un linfocita, un recettore, una specificità.
- I linfociti con i recettori ad alta affinità per antigeni *self* vengono **eliminati** durante il loro sviluppo, e quindi non fanno parte del repertorio dei linfociti maturi (**selezione negativa**).

La **selezione clonale** dei linfociti è indotta dal patogeno!

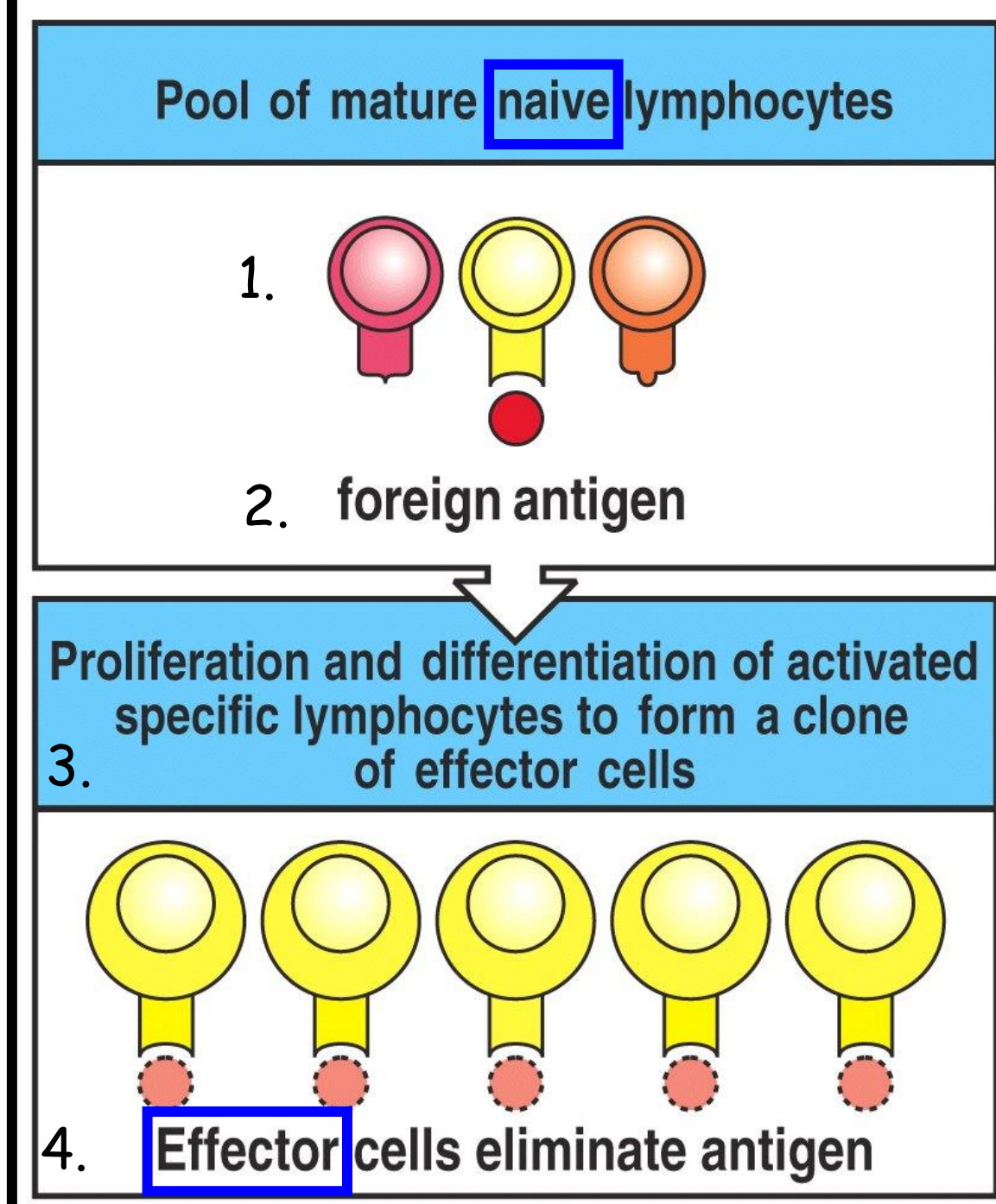
La teoria della selezione clonale

- I linfociti maturano negli organi linfoidi primari, in assenza di antigeni estranei (1).
- I linfociti maturi entrano nei tessuti linfoidi periferici dove incontrano gli antigeni (2).
- I cloni che riconoscono antigeni *non-self* vengono attivati (3).
- Si verificano risposte immunitarie antigene-specifiche (4).

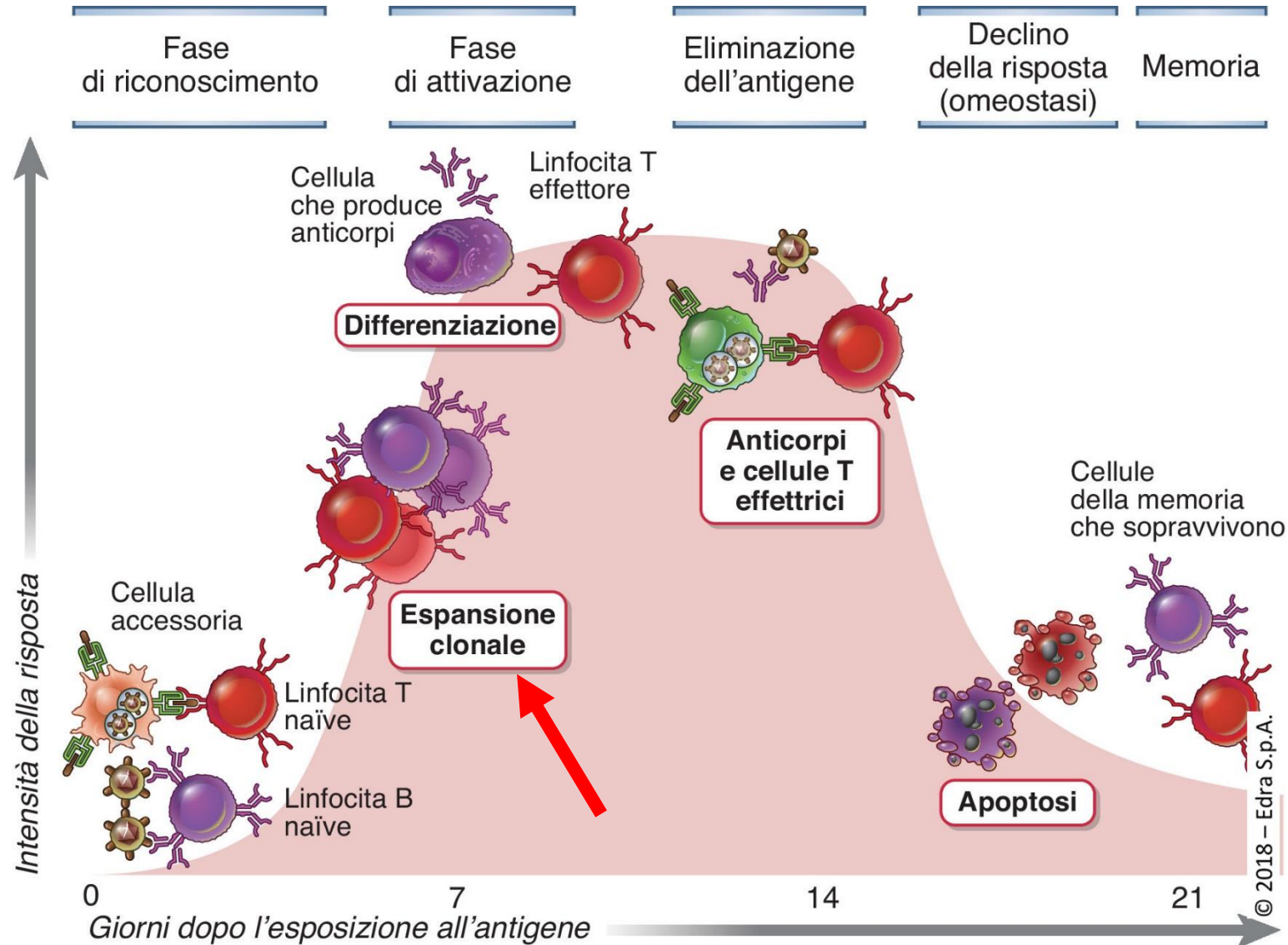
L'**antigene** induce una espansione massiccia di linfociti che esprimono il TCR/BCR specifico (**fino a 10^4 x!**)

La progenie ha la stessa specificità antigenica del linfocita originario.

Un clone!



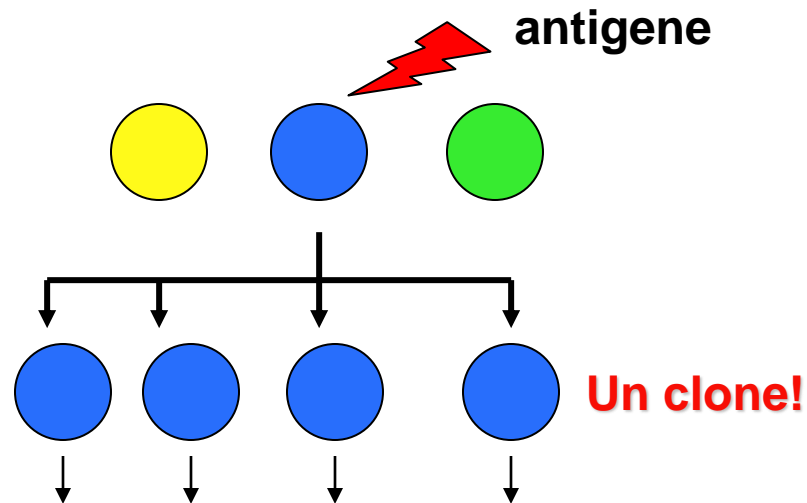
Le varie fasi della risposta immunitaria adattativa



LA SELEZIONE CLONALE DEI LINFOCITI B

Ogni singolo linfocita B produce un tipo di anticorpo dotato di una specificità antigenica.

Un antigene seleziona solo i cloni specifici (pochissimi) e ne induce l'attivazione e la differenziazione funzionale.

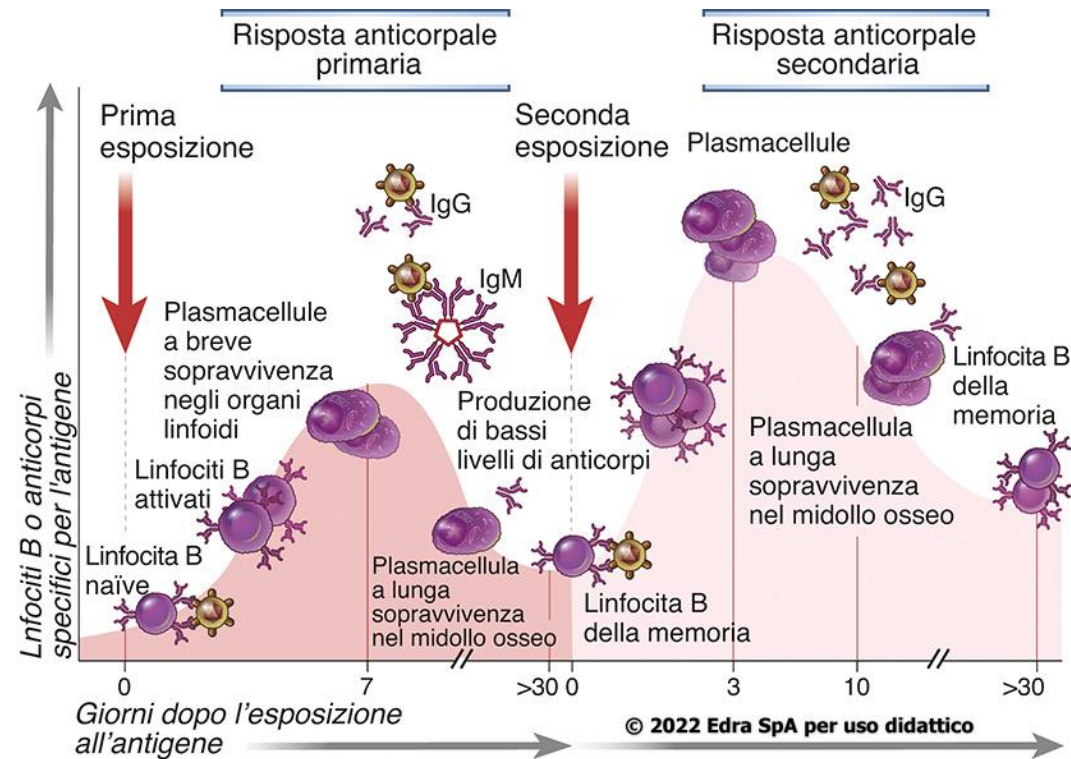


Produzione di anticorpi specifici per l'antigene

Postulates of the clonal selection hypothesis

- Each lymphocyte bears a single type of receptor with a unique specificity
- Interaction between a foreign molecule and a lymphocyte receptor capable of binding that molecule with high affinity leads to lymphocyte activation
- The differentiated effector cells derived from an activated lymphocyte will bear receptors of identical specificity to those of the parental cell from which that lymphocyte was derived **Un clone!**

La risposta anticorpale primaria e secondaria

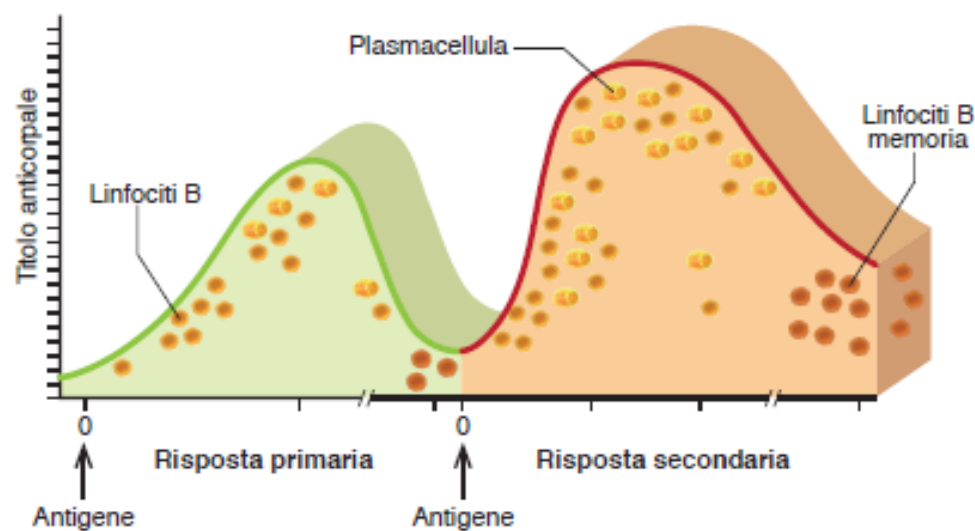


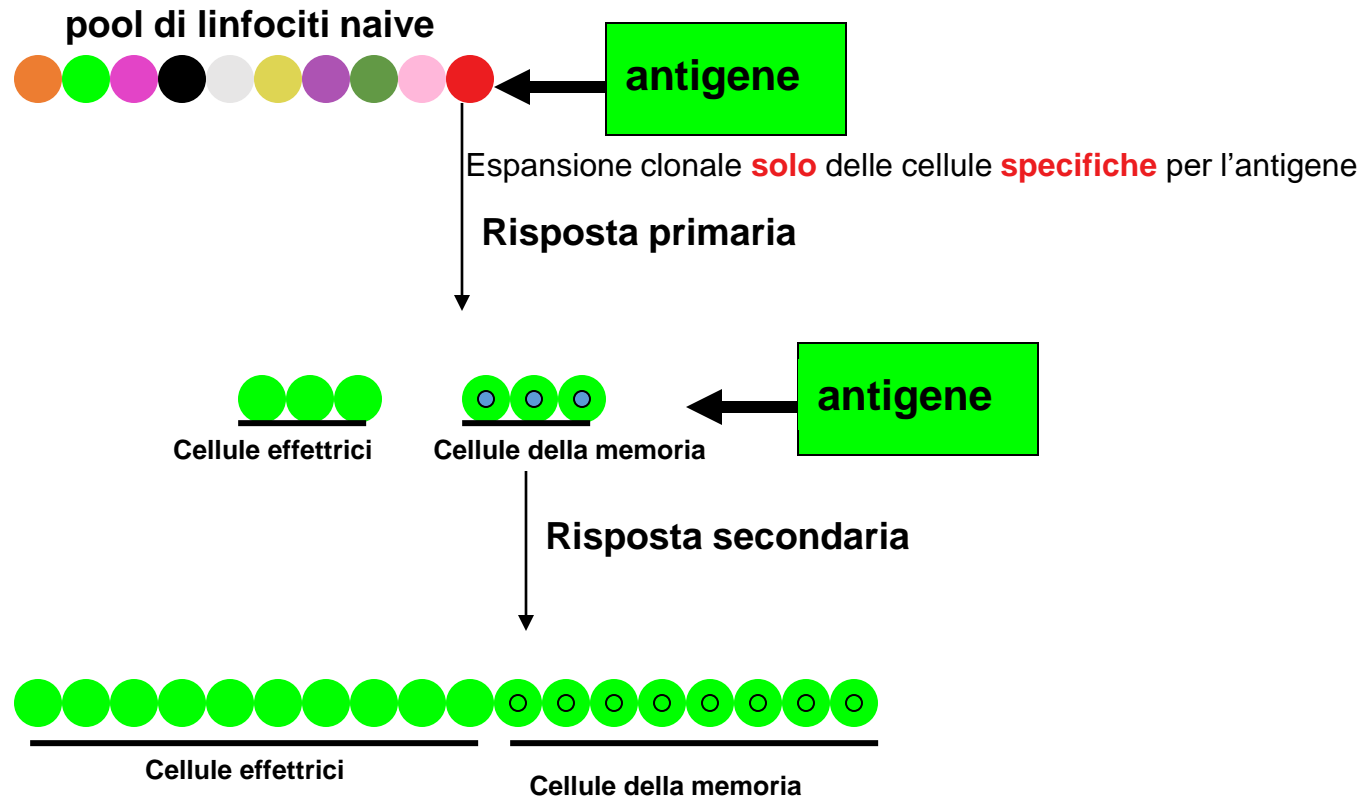
Caratteristica	Risposta primaria	Risposta secondaria
Intensità	Minore	Maggiore
Isotipo anticorpale	Abitualmente IgM > IgG	Aumento relativo delle IgG e, in determinate situazioni, delle IgA o delle IgE
Affinità anticorpale	In genere affinità minore, maggiore variabilità	In genere affinità maggiore (maturazione dell'affinità)
Indotta da	Tutti gli immunogeni	Solo antigeni proteici

FIGURA 6.50.

Principali caratteristiche differenziali tra risposta umorale primaria e secondaria.

B RESPONSIVO	Vergine (IgM ⁺ , IgD ⁺)	Memoria
CINETICA	Lenta	Rapida
INTENSITÀ	Minore	Maggiore
ISOTIPO	Prevalente IgM	Prevalente IgG, IgA, IgE
AFFINITÀ	Minore	Maggiore
AVIDITÀ	Maggiore	Minore
ANTIGENI	Tutti	Solo proteici





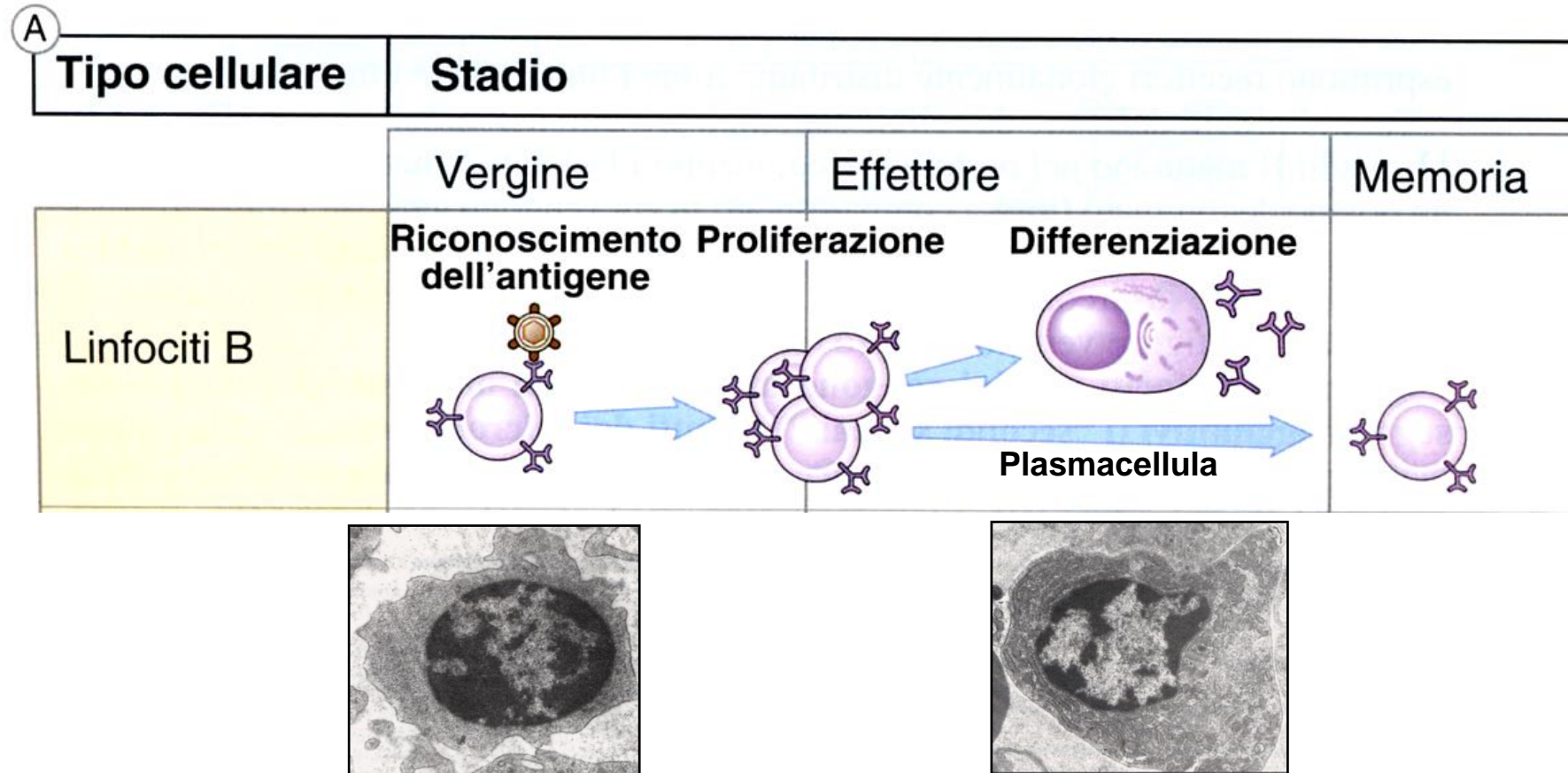
***L'ANTIGENE* induce l'espansione di:**

1. CELLULE EFFETTRICI

2. CELLULE DELLA MEMORIA

ANTIGENE-SPECIFICHE

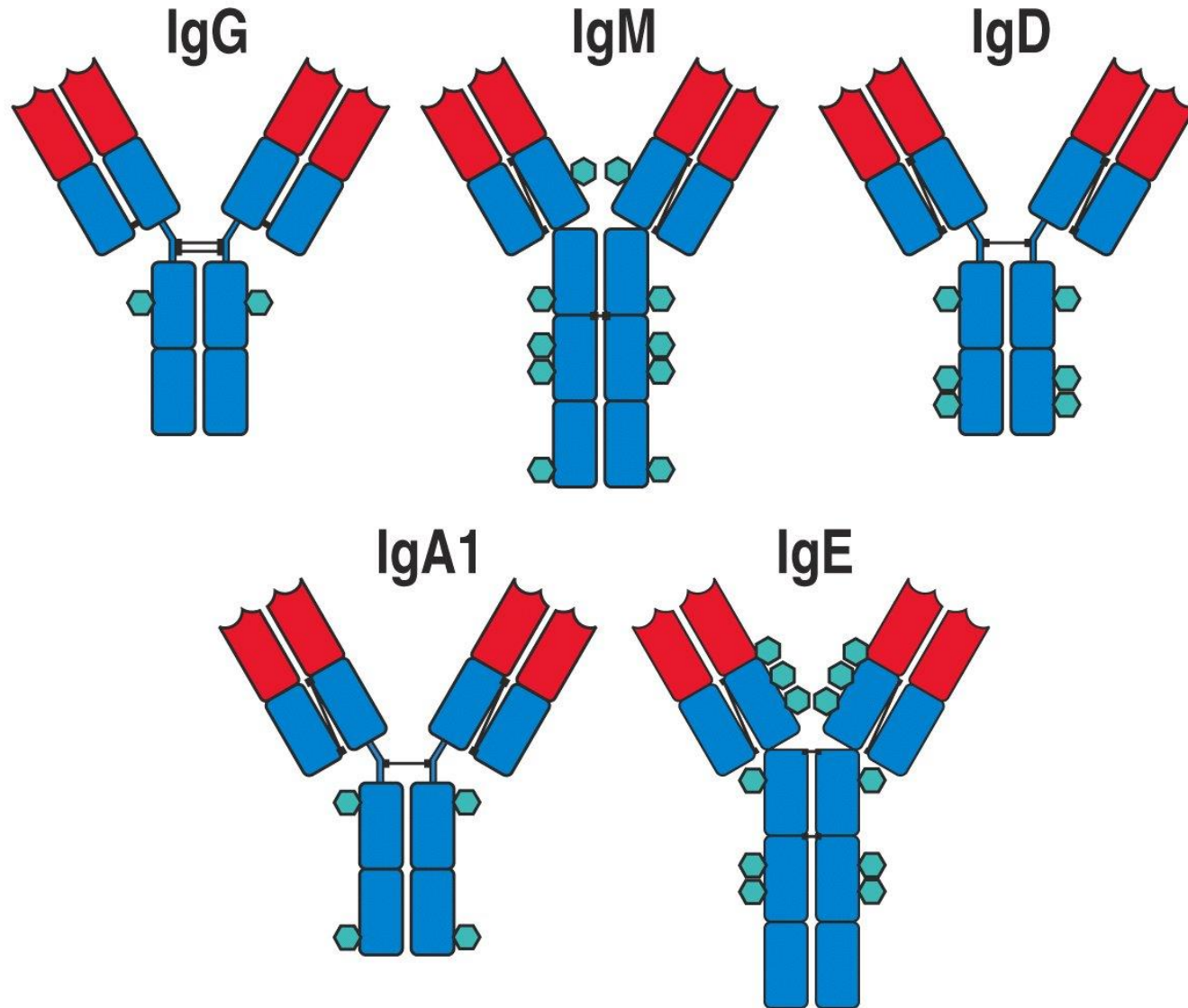
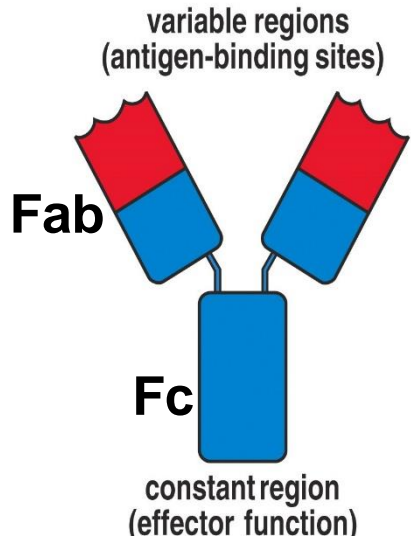
La funzione dei linfociti B



Il Linfocita B si differenzia in plasmacellula e secerne anticorpi che hanno la stessa specificità antigenica dell'immunoglobulina legata alla membrana espressa dalla cellula B vergine

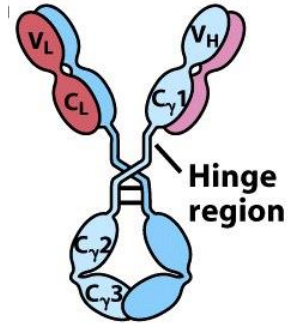
La funzione dei linfociti B e delle diverse classi di anticorpi

GLI ANTICORPI: I PROTAGONISTI DELLE RISPOSTE UMORALI DELL'IMMUNITA' ADATTATIVA

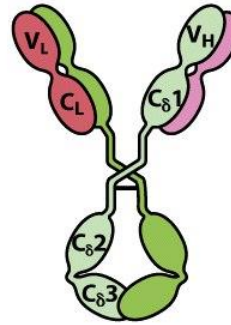


**5 diverse
classi di
anticorpi
(ISOTIPI)**

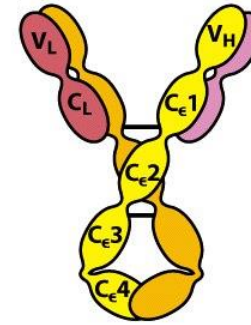
IgG



IgD

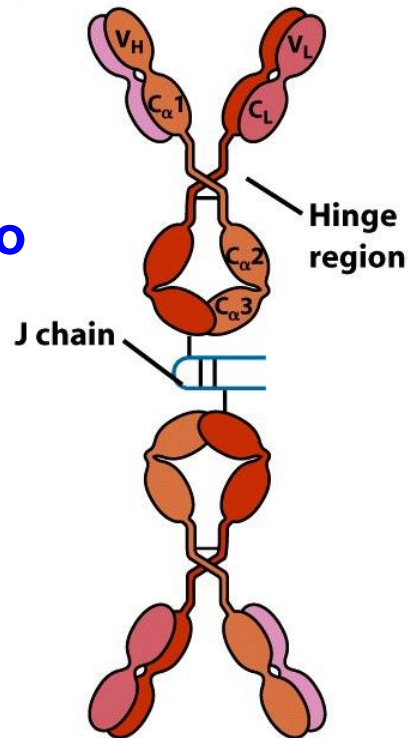


IgE

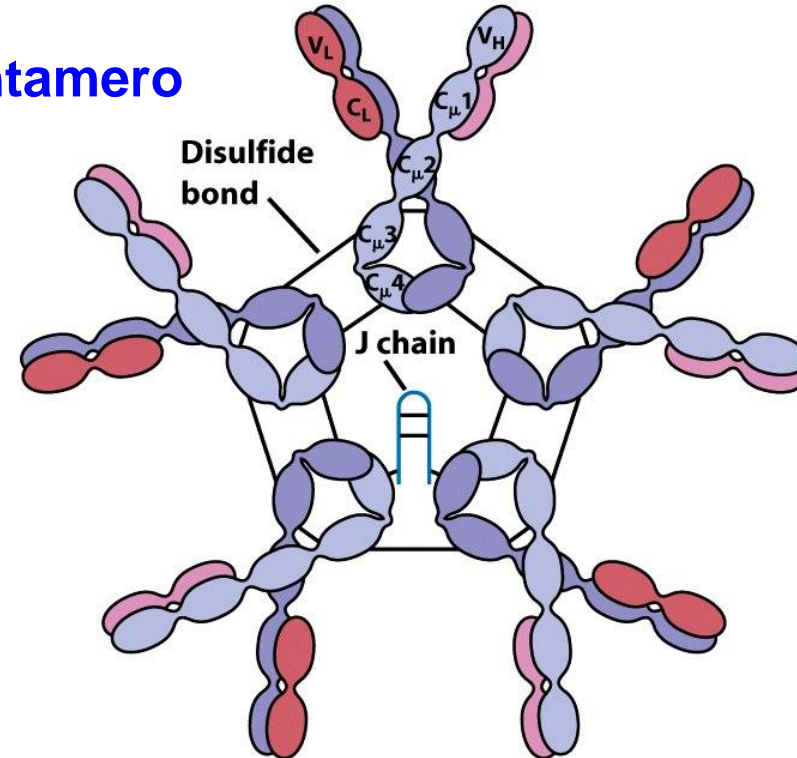


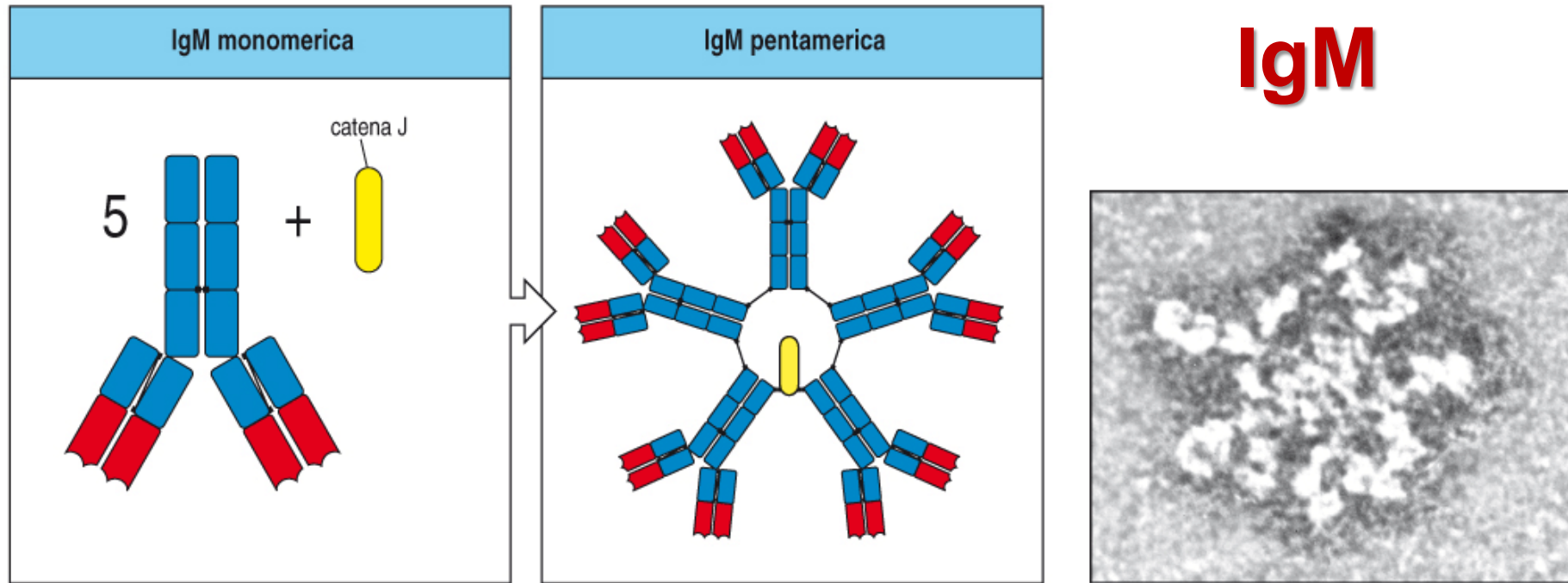
(d) IgA (dimer)

IgA dimero



**IgM
pentamero**



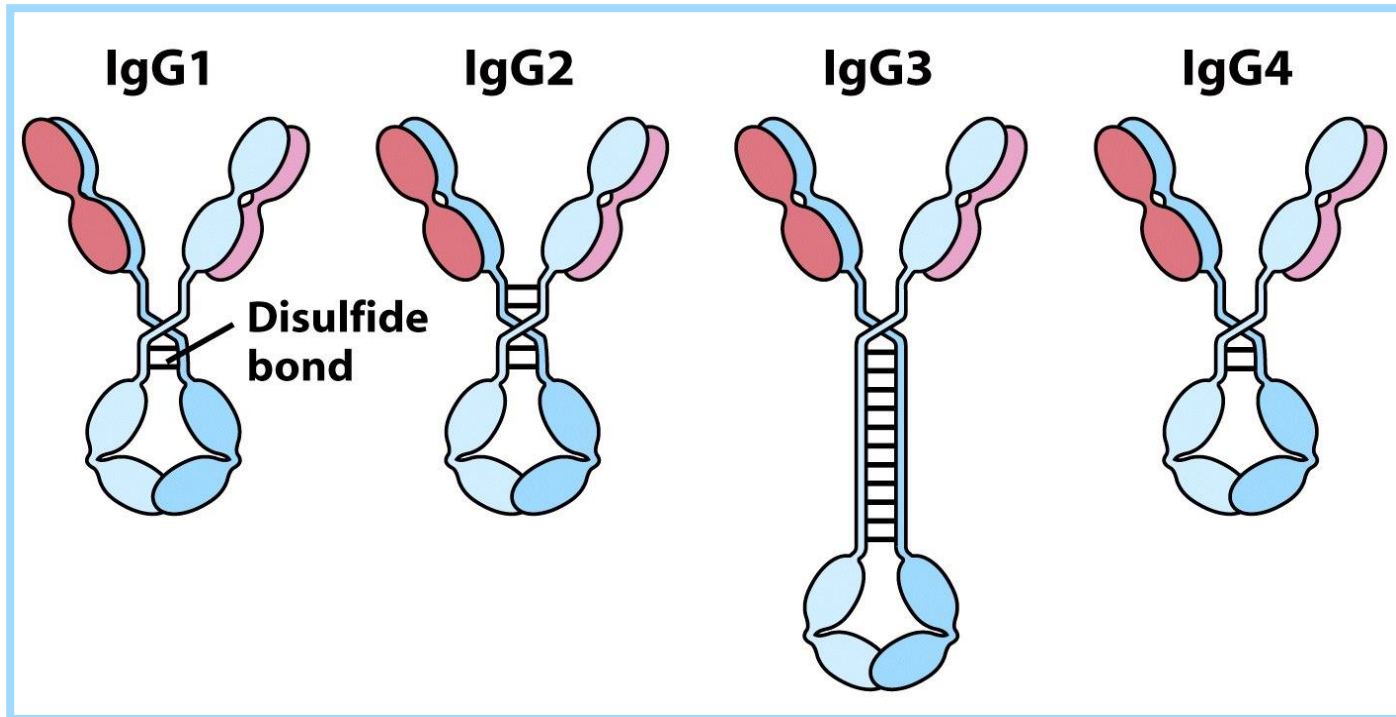


- ❖ Recettore per l'antigene dei linfociti B naive (forma monomeric)
- ❖ Pentameriche nella forma secreta (decaivalenti = 10 siti per legare l'Ag)
- ❖ Sono le prime immunoglobuline ad essere prodotte durante una risposta immunitaria (risposta PRIMARIA)
- ❖ Isotipo più abbondante nelle risposte primarie
- ❖ Le più efficienti nell'attivazione del complemento
- ❖ Emivita: 5-10 giorni

IgM

Heavy chain:	<i>μ - Mu</i>
Half-life:	<i>5 to 10 days</i>
% of Ig in serum:	<i>10</i>
Serum level (mgml⁻¹):	<i>0.25 - 3.1</i>
Complement activation:	<i>++++ by classical pathway</i>
Interactions with cells:	<i>Phagocytes via C3b receptors Epithelial cells via polymeric Ig receptor</i>
Transplacental transfer:	<i>No</i>
Affinity for antigen:	<i>Monomeric IgM - low affinity - valency of 2 Pentameric IgM - high avidity - valency of 10</i>

IgG: quattro differenti sottoclassi



Struttura generale delle quattro sottoclassi di IgG umane. Esse differiscono nel numero e nella organizzazione dei legami disolfuro intercatena che uniscono le catene pesanti.

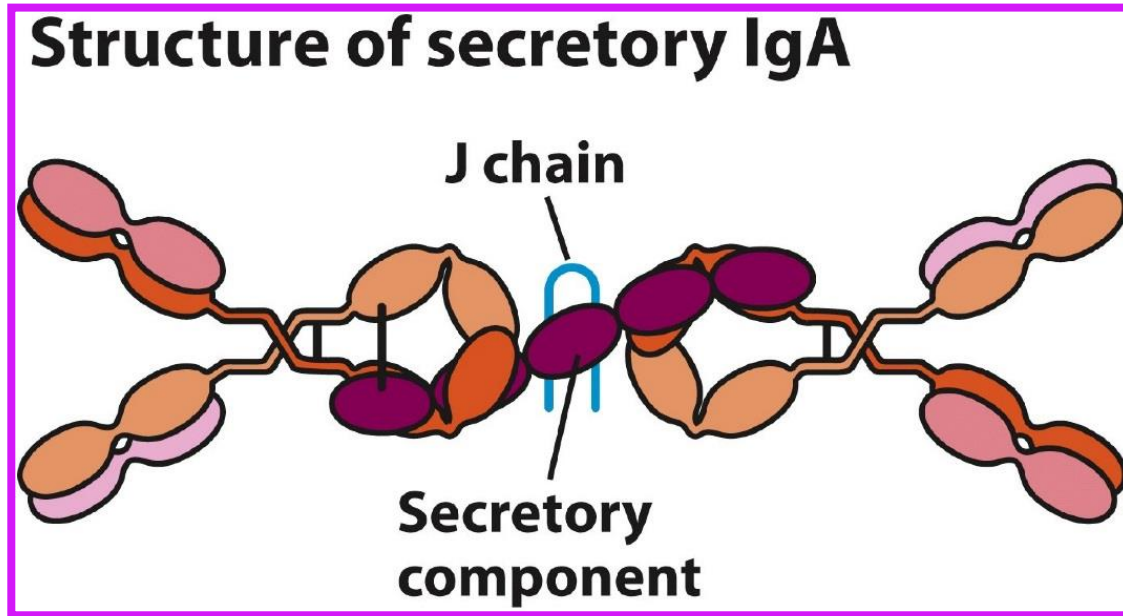
+	-	+	+	Attraversano la placenta
+	+/-	++	-	Attivano il complemento
++	+/-	++	+	Si legano ai recettori Fc

- ❖ Costituiscono il 70-80% delle Ig circolanti
- ❖ Hanno una emivita lunga (circa 20 giorni)

IgG

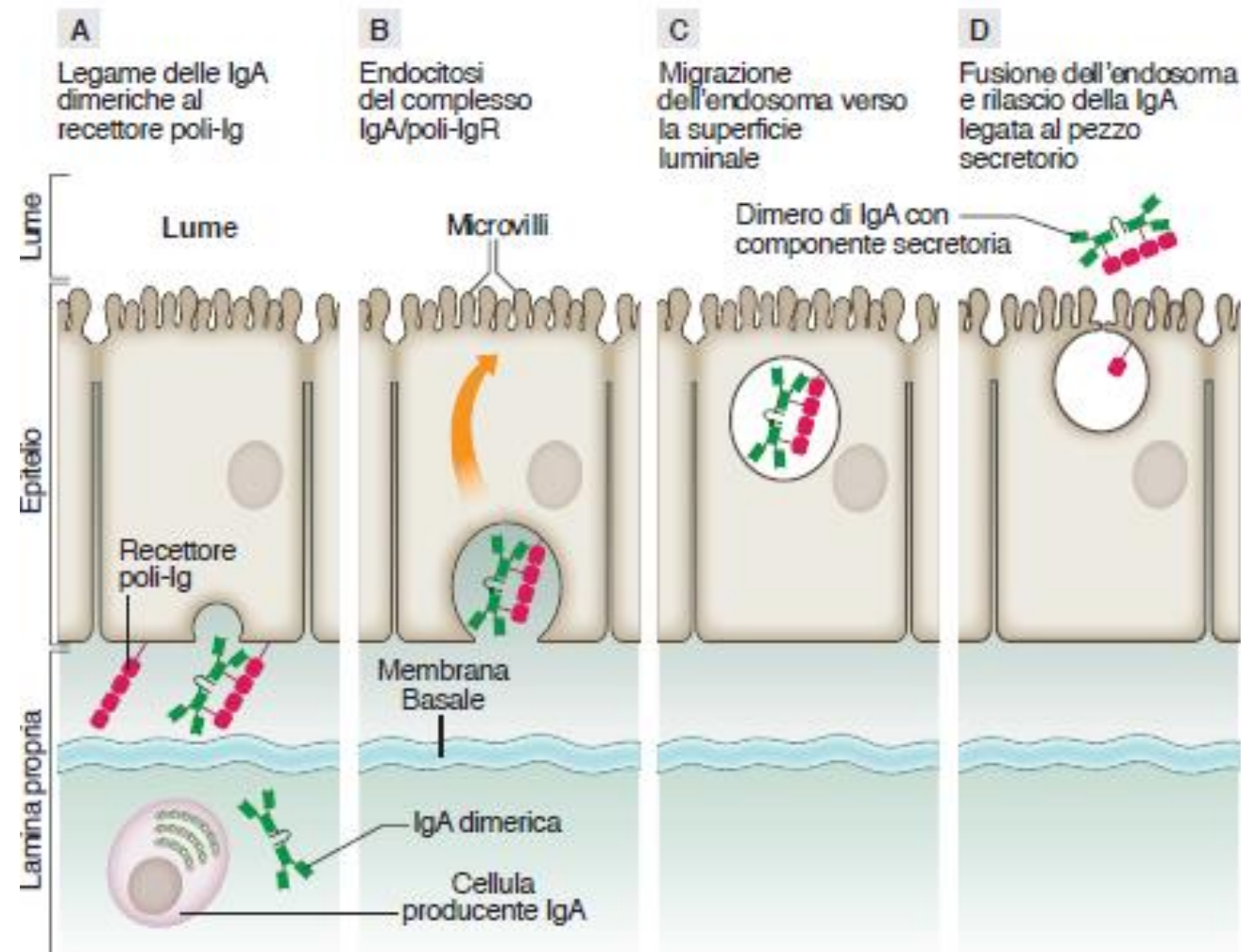
Heavy chains:	$\gamma 1 \gamma 2 \gamma 3 \gamma 4$ - Gamma 1 - 4			
Half-life:	<i>IgG1</i>	21 - 24 days	<i>IgG2</i>	21 - 24 days
	<i>IgG3</i>	7 - 8 days	<i>IgG4</i>	21 - 24 days
Serum level (mgml⁻¹):	<i>IgG1</i>	5 - 12	<i>IgG2</i>	2 - 6
	<i>IgG3</i>	0.5 - 1	<i>IgG4</i>	0.2 - 1
% of Ig in serum:	<i>IgG1</i>	45 - 53	<i>IgG2</i>	11 - 15
	<i>IgG3</i>	3 - 6	<i>IgG4</i>	1 - 4
Complement activation:	<i>IgG1</i>	+++	<i>IgG2</i>	+
	<i>IgG3</i>	++++	<i>IgG4</i>	No
Interactions with cells:	<i>All subclasses via IgG receptors on macrophages and phagocytes</i>			
Transplacental transfer:	<i>IgG1</i>	++	<i>IgG2</i>	+
	<i>IgG3</i>	++	<i>IgG4</i>	++

IgA



- ❖ Dimeriche (secrezioni), monomeriche (siero)
- ❖ Isotipo più abbondante nelle secrezioni (saliva, ghiandole mammarie, lacrime) e nel tessuto linfoide associato alle mucose (gastroenterico, respiratorio, uro-genitale)
- ❖ Emivita: 6 giorni

Le IgA delle secrezioni e la transcosi

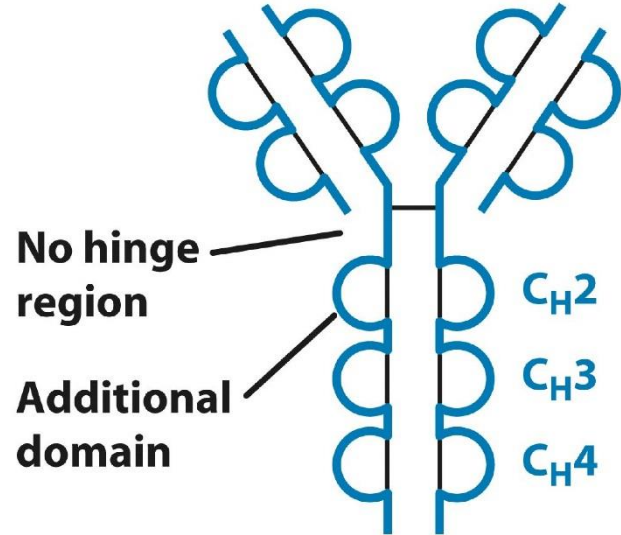


Tessuto linfoide associato alle mucose (o MALT)

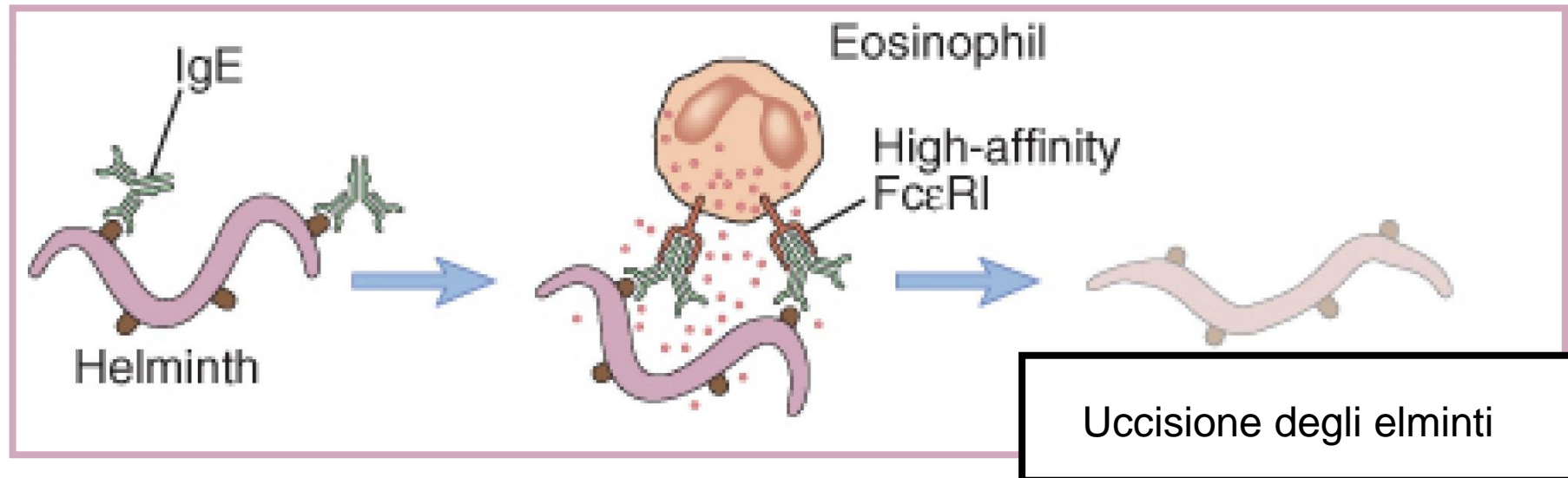
IgA

Heavy chains:	<i>$\alpha 1$ or $\alpha 2$ - Alpha 1 or 2</i>
Half-life:	<i>IgA1 5 - 7 days IgA2 4 - 6 days</i>
Serum levels (mgml⁻¹):	<i>IgA1 1.4 - 4.2 IgA2 0.2 - 0.5</i>
% of Ig in serum:	<i>IgA1 11 - 14 IgA2 1 - 4</i>
Complement activation:	<i>IgA1 - by alternative and lectin pathway IgA2 - No</i>
Interactions with cells:	<i>Epithelial cells by pIgR Phagocytes by IgA receptor</i>
Transplacental transfer:	<i>No</i>

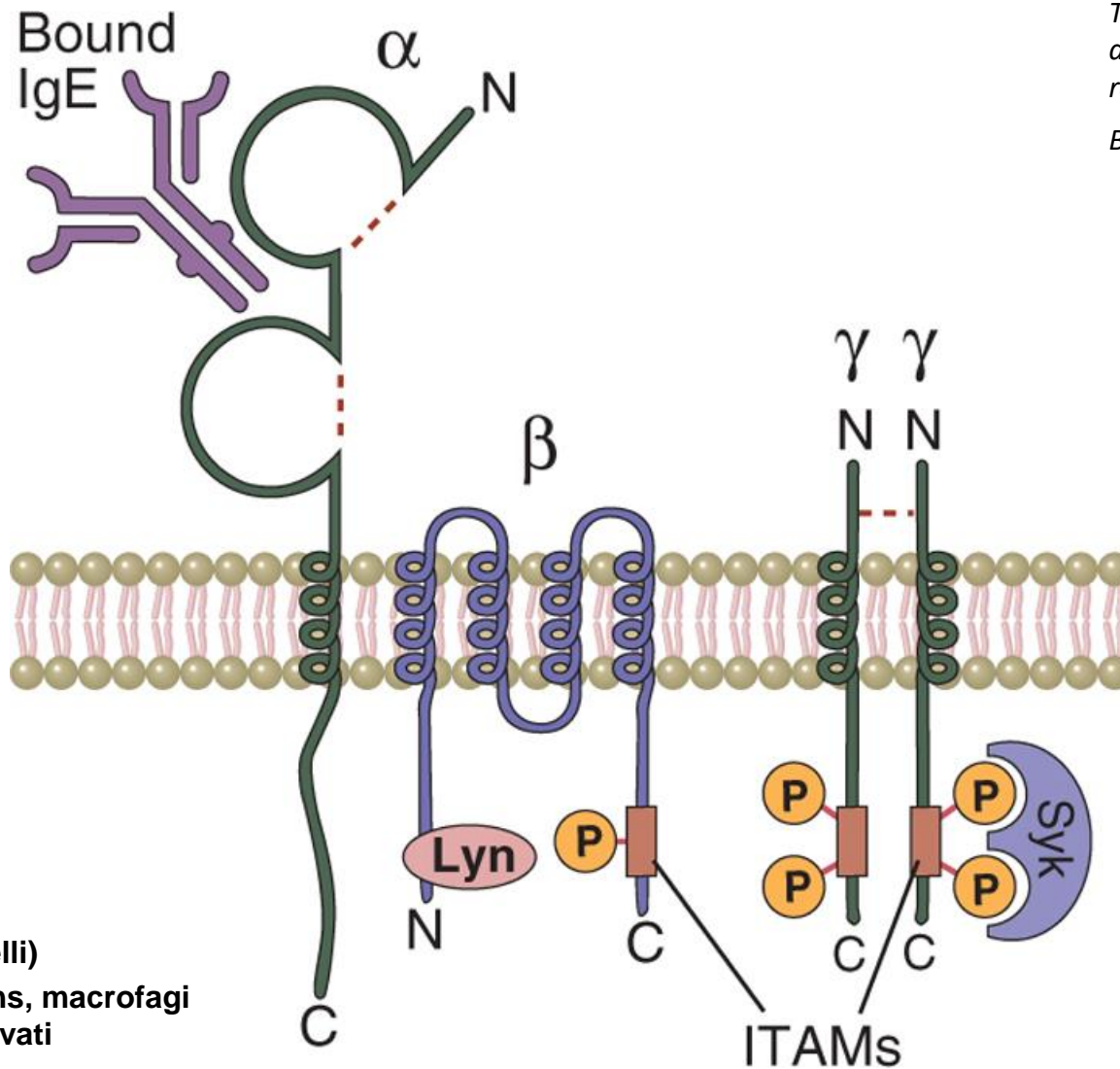
IgE



- ❖ Attivano la degranulazione dei mastociti (rilascio di istamina)
- ❖ Attivano la citotossicità degli eosinofili
- ❖ Caratteristiche della risposta contro i parassiti
- ❖ Responsabili delle allergie
- ❖ Emivita: 2 giorni



Struttura del recettore Fc ad alta affinità per le **IgE** (FcεRI)



The IgE - FcεRI interaction is the highest affinity of any Fc receptor with an extremely low dissociation rate.

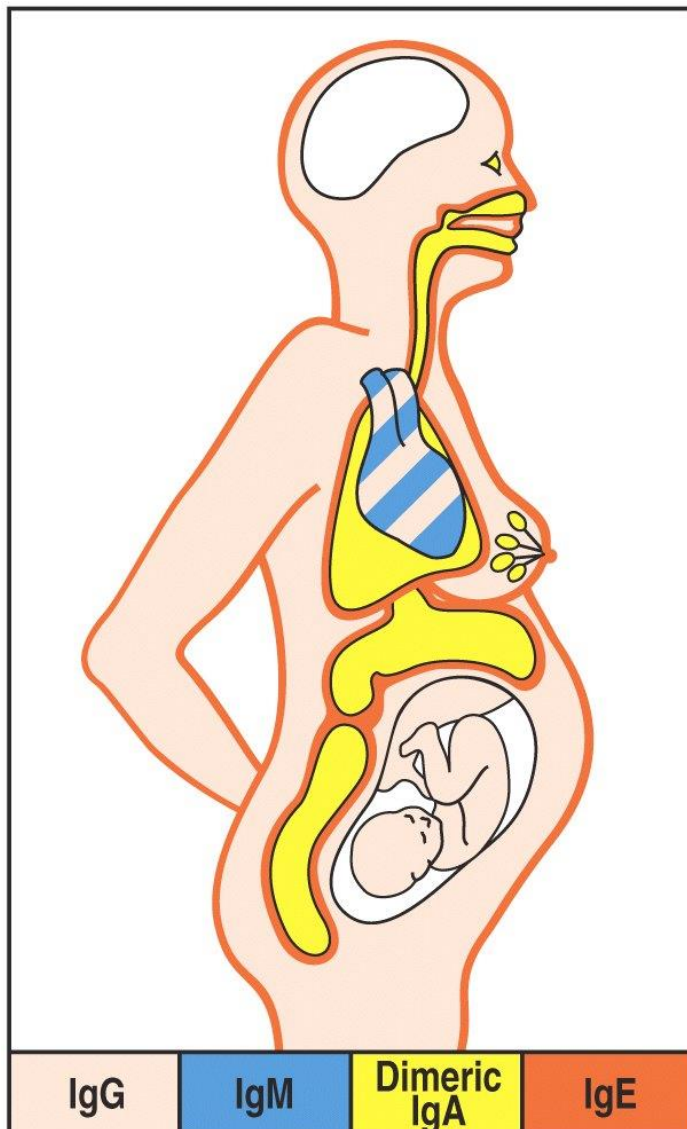
Binding of IgE to FcεRI increases the half life of IgE

- basofili e mastociti
- eosinofili (bassi livelli)
- cellule di Langerhans, macrofagi dermici, monociti attivati

IgE

Heavy chain:	<i>ε - Epsilon</i>
Half-life:	<i>1 - 5 days</i>
Serum level (mgml⁻¹):	<i>0.0001 - 0.0002</i>
% of Ig in serum:	<i>0.004</i>
Complement activation:	<i>No</i>
Interactions with cells:	<i>Via high affinity IgE receptors expressed by mast cells, eosinophils, basophils and Langerhans cells Via low affinity IgE receptor on B cells and monocytes</i>
Transplacental transfer:	<i>No</i>

Distribuzione delle diverse sottoclassi di anticorpi



IgG

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Trasporto attraverso l'epitelio	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Trasporto attraverso la placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusione nei siti extravascolari	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Livelli sierici	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10^{-5}

Le proprietà fisiche degli isotipi delle immunoglobuline umane

Ogni CLASSE (e SOTTOCLASSE) di Immunoglobulina ha un diverso:

- Peso molecolare
- Concentrazione sierica
- Emivita
- Distribuzione

Classe e sottoclasse di immunoglobuline

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
Catena pesante	μ	δ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α_1	α_2	ϵ
Peso molecolare (kDa)	970	184	146	146	165	146	160	160	188
Livello sierico (media per adulti mg/ml)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,0	0,5	5×10^{-5}
Vita media nel siero (giorni)	10	3	21	20	7	21	6	6	2

Classi (e sottoclassi) di anticorpi

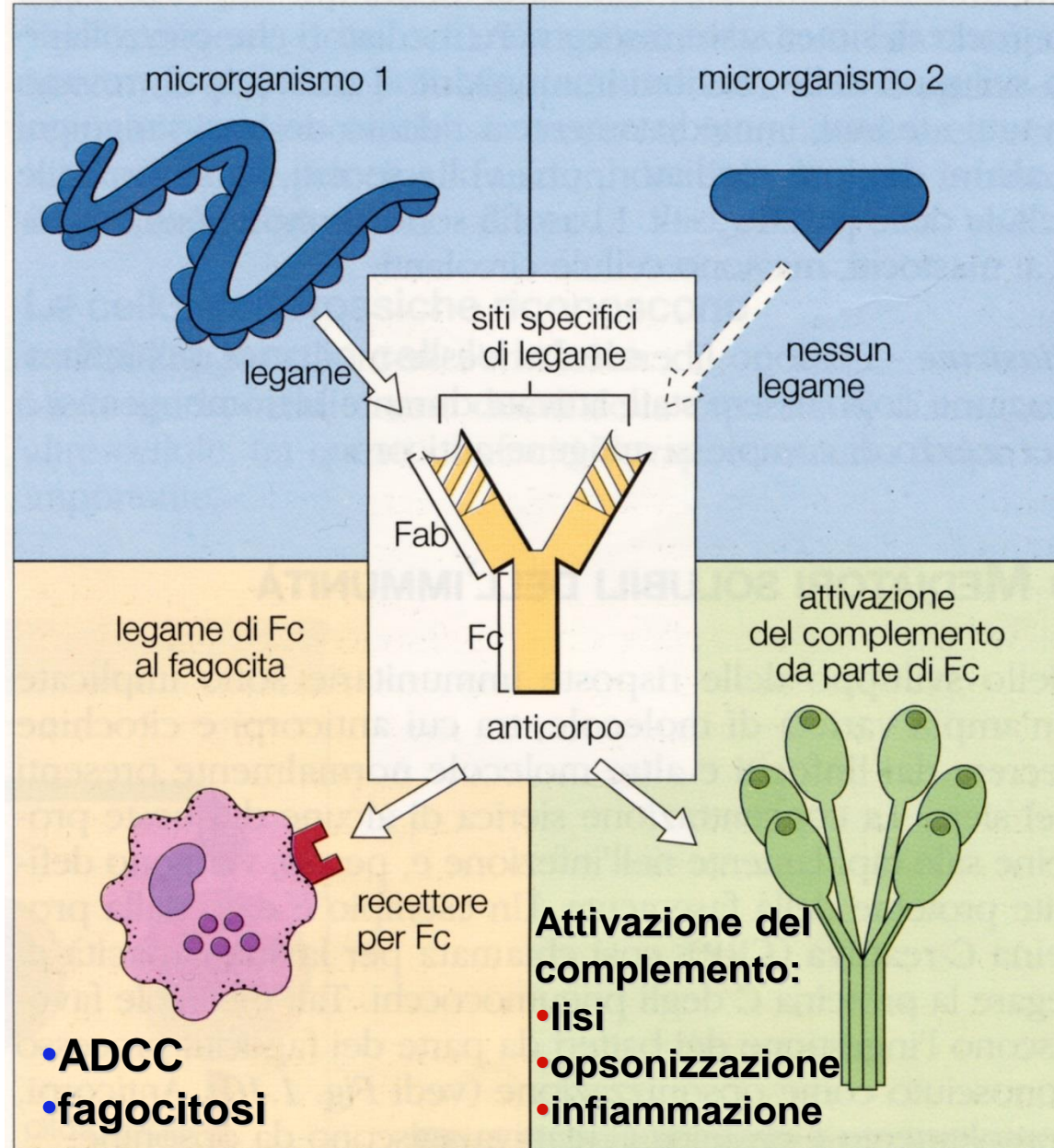
Caratteristiche	Tipo di Ig									
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	sIgA	IgM	IgD	IgE
Catena pesante	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α_1	α_2	λ_1/α_1	μ	δ	ϵ
Concentrazione sierica media (mg%)	~900	~300	~100	~50	~300	~50	~5	~150	~3	~5x10 ⁻³
Peso molecolare (Kd x 10 ³)	~150	~150	~170	~150	~160	~160	~380	~950	~200	~200
Emivita media (giorni)	21	21	7	21	6	6	?	10	2	1-2
Distribuzione extra-vascolare (%)	50	50	50	50	60	60	>95	20	20	50
Percentuale di carboidrati	+	+	+	+	++	++	++	+++	+++	+++

Legenda

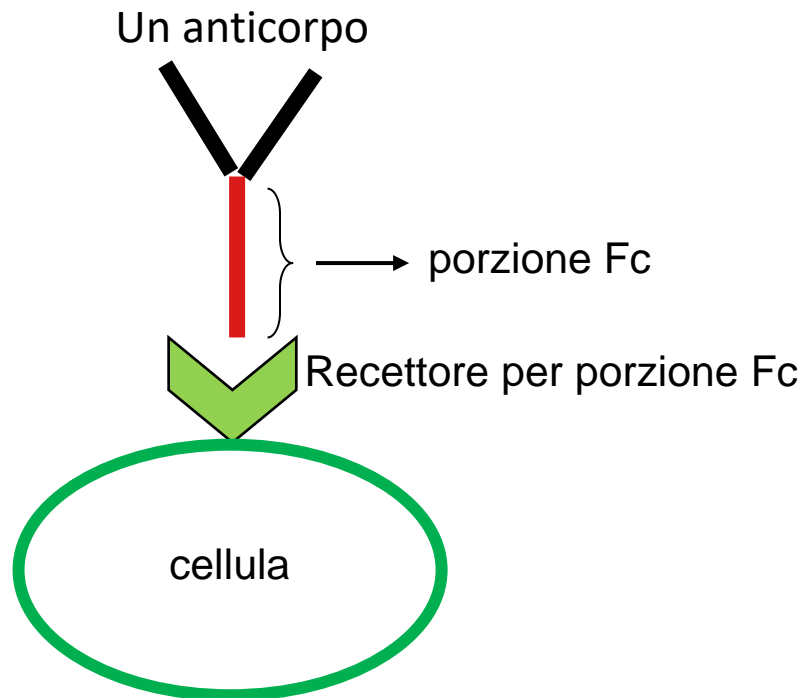
(+) 2 - 3% (++) 7 - 10% (+++) 10 - 15% sIgA: IgA secretorie

Le funzioni effettrici degli anticorpi

L'anticorpo riconosce in maniera SPECIFICA l'antigene e attiva meccanismi effettori NON SPECIFICI



I recettori Fc degli anticorpi



Recettore della superficie cellulare specifico per la regione costante di una molecola Ig.

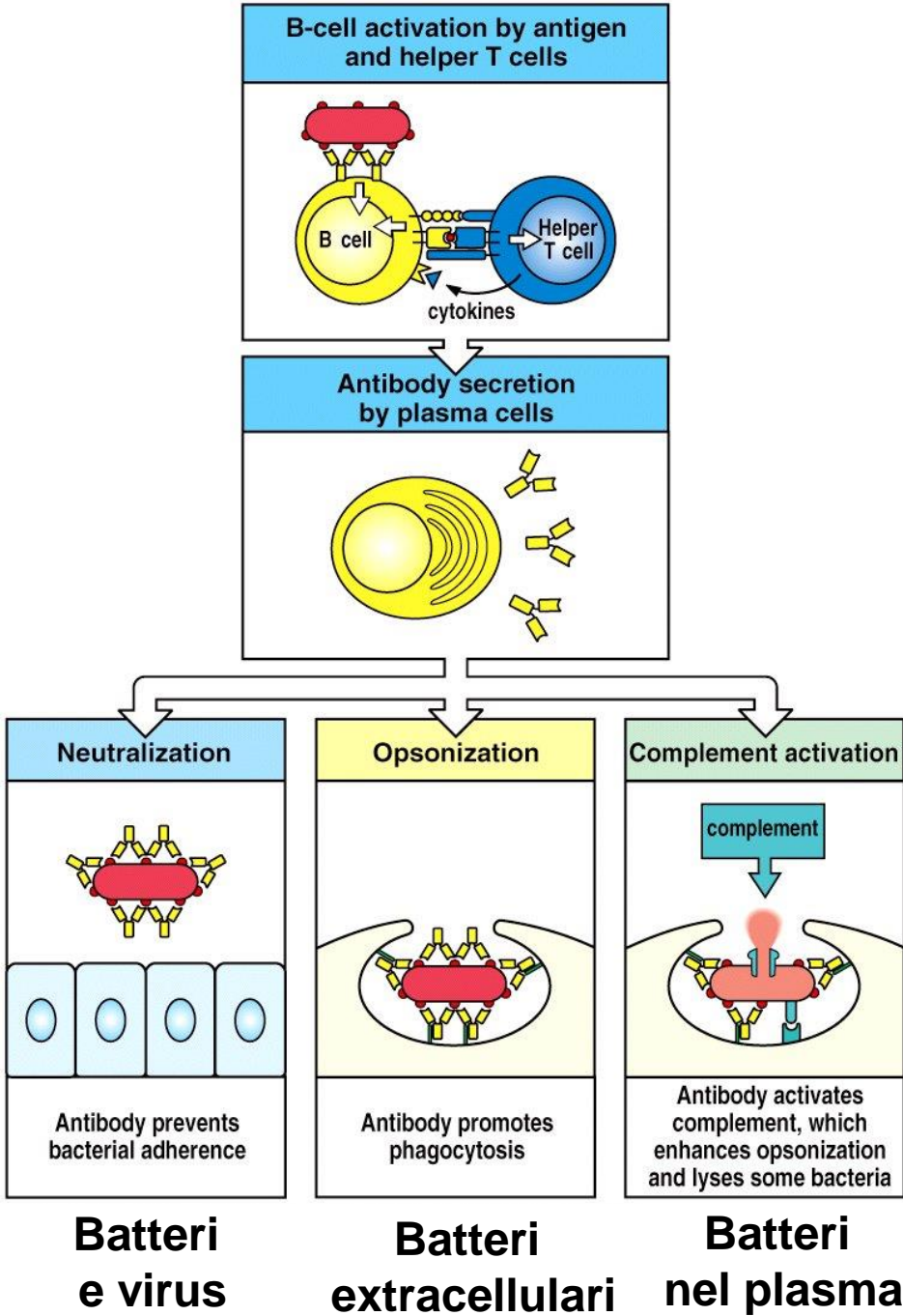
Vi sono diversi tipi di recettori Fc, specifici per differenti isotipi di Ig (IgE, IgA e IgG)

I recettori Fc mediano molte delle **funzioni effettrici** degli anticorpi, tra cui:

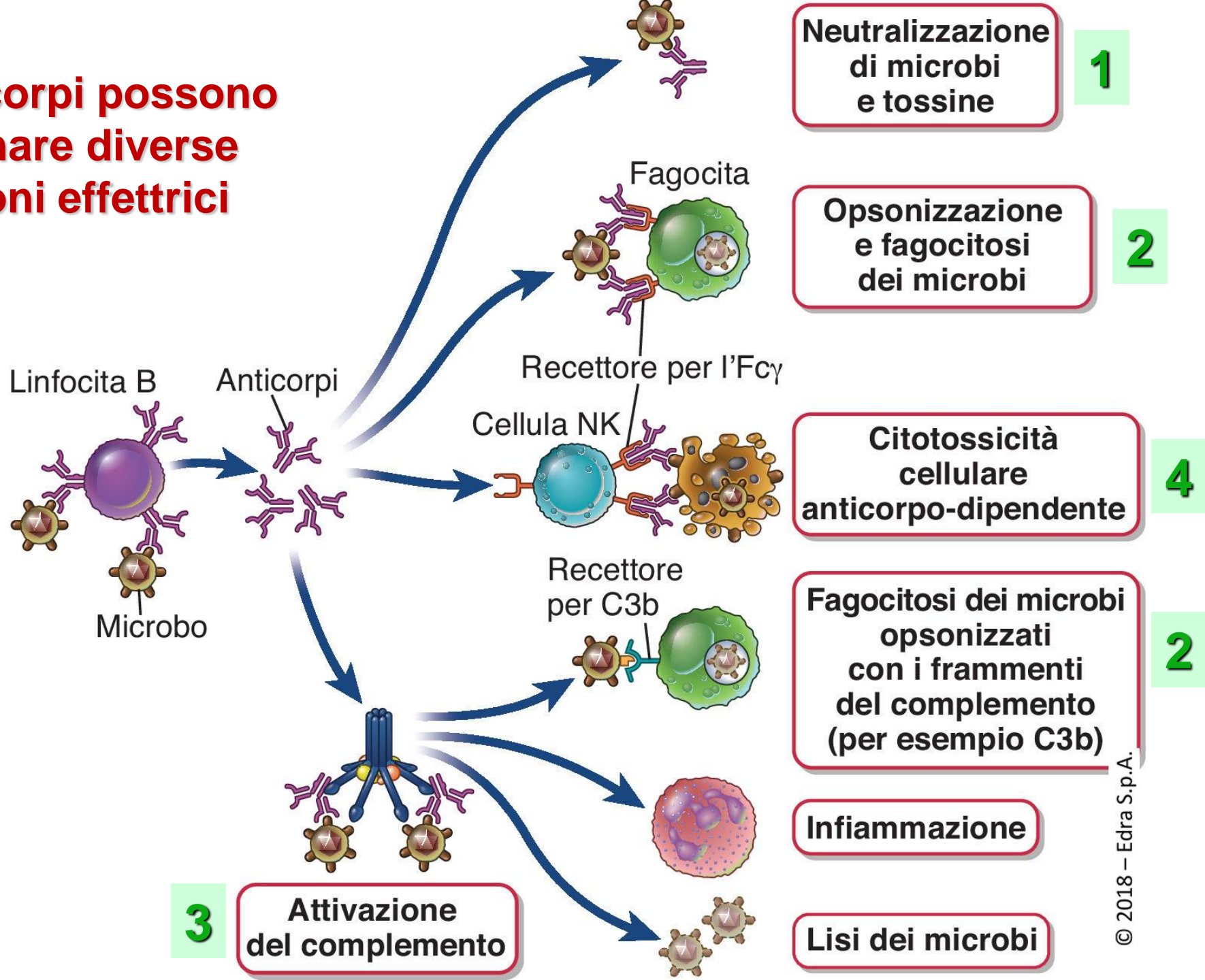
- la fagocitosi di microorganismi opsonizzati
- l'attivazione della ADCC (NK, eo)
- l'attivazione dei mastociti

Le funzioni effettrici degli anticorpi

Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni

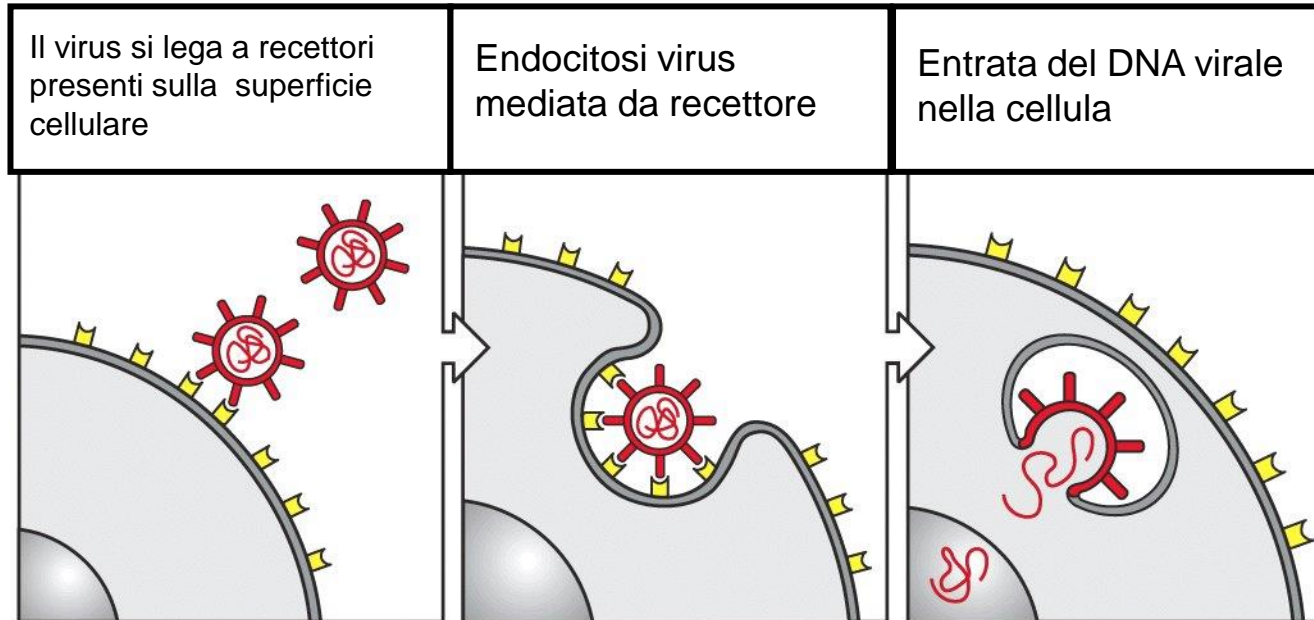


Gli anticorpi possono scatenare diverse funzioni effettrici



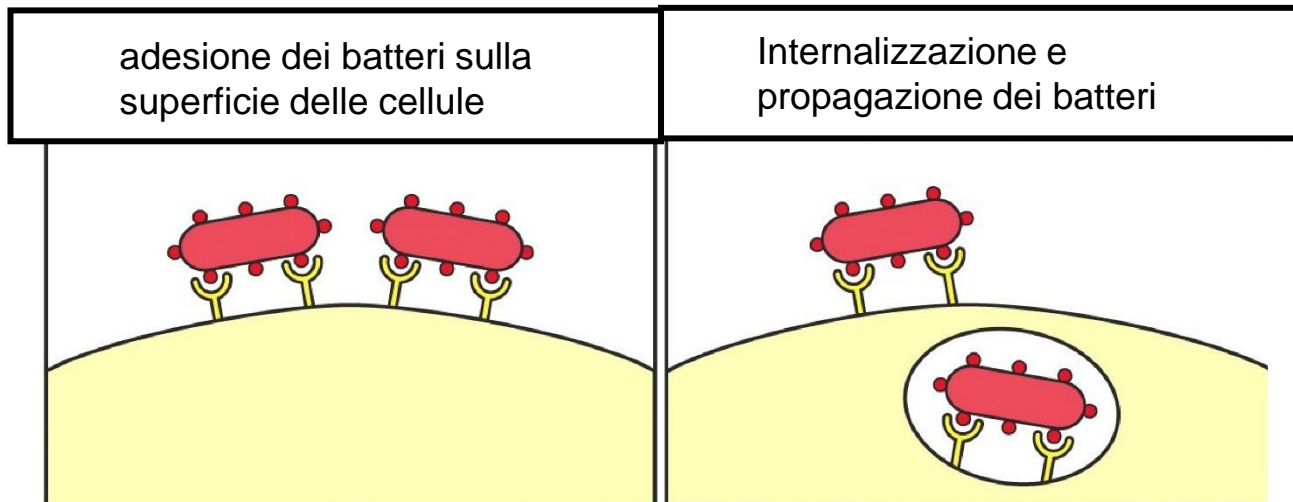
Gli anticorpi neutralizzanti bloccano l'infezione delle cellule

Infezione da virus



1

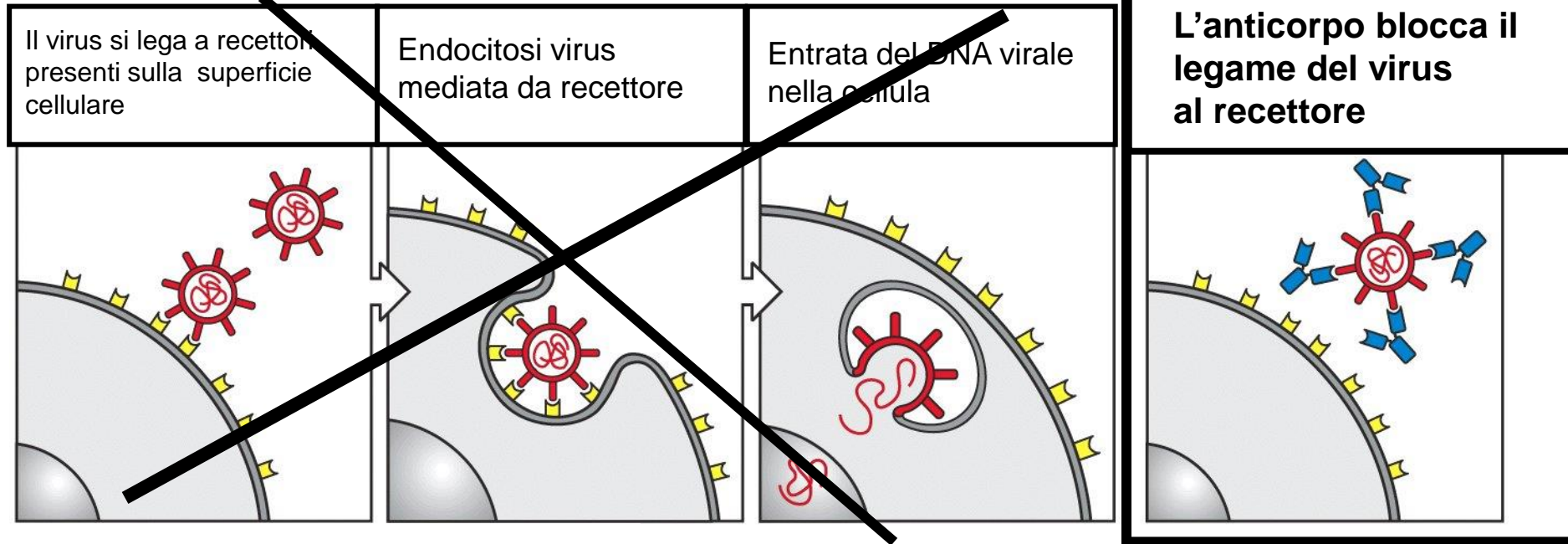
Infezione da batteri



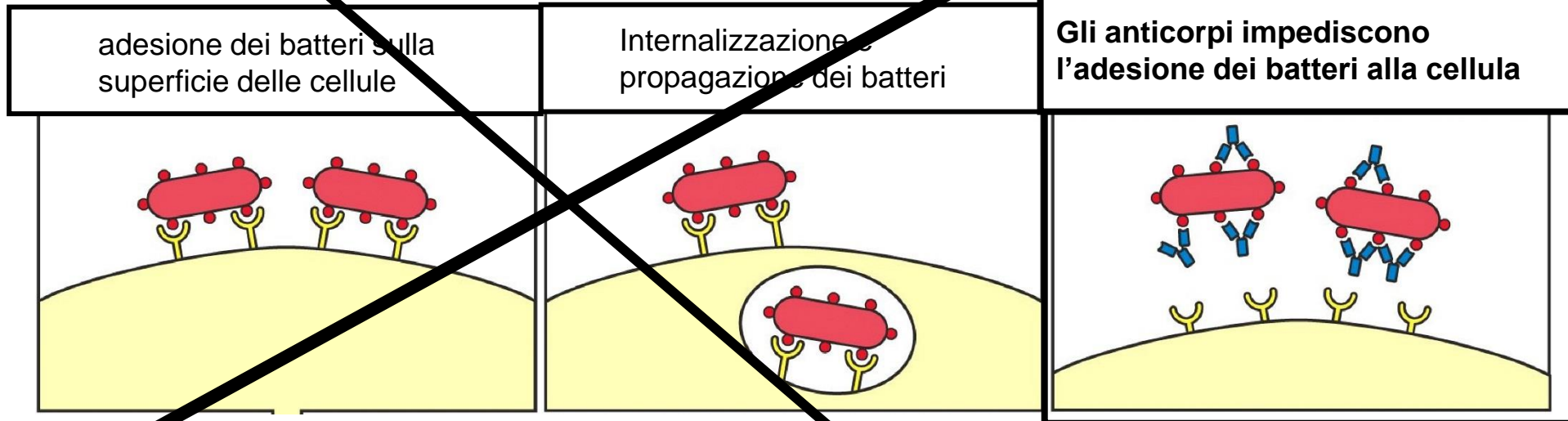
Gli anticorpi neutralizzanti bloccano l'infezione delle cellule

1

Infezione da virus



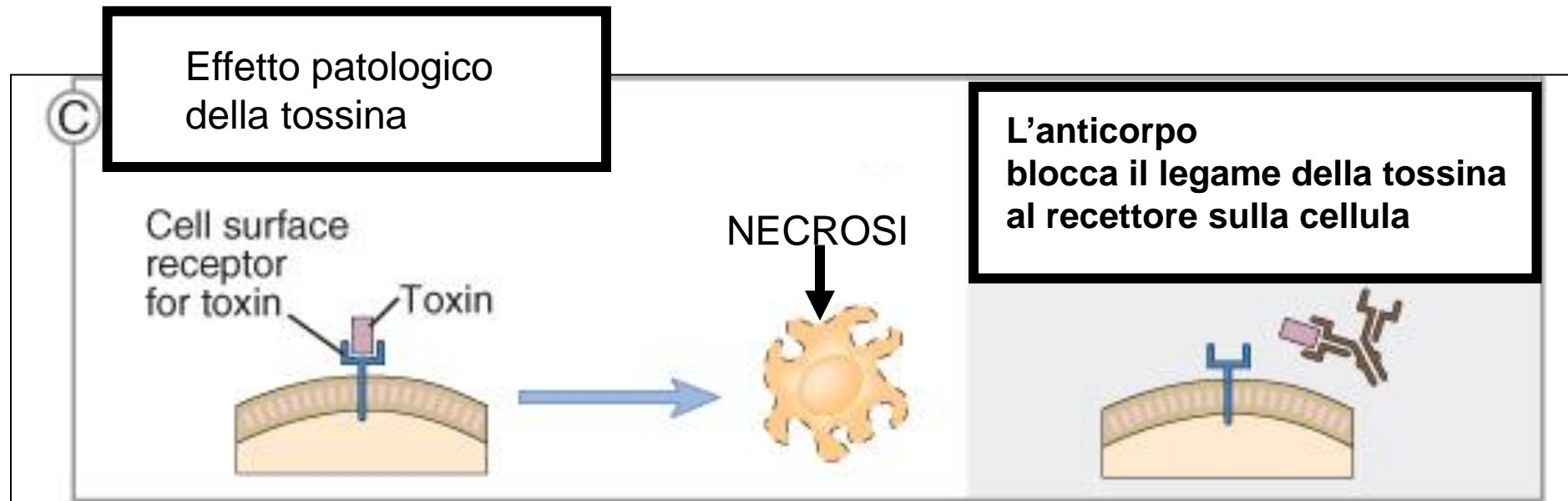
Infezione da batteri



Gli anticorpi possono neutralizzare le tossine batteriche

1

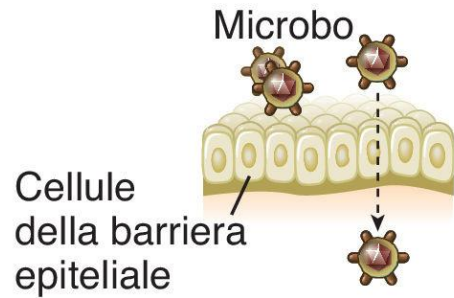
- I batteri producono le tossine che danneggiano le cellule dei tessuti
- La tossina tetanica si lega ai recettori presenti nelle placche motrici delle giunzioni neuromuscolari inibendo la trasmissione dell'impulso nervoso e causando la paralisi.



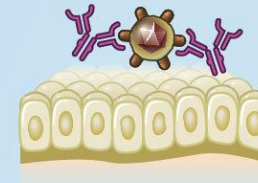
Senza l'anticorpo

Con l'anticorpo

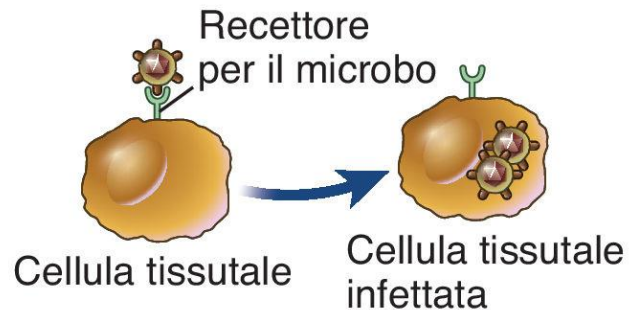
A Ingresso del microbo attraverso la barriera epiteliale



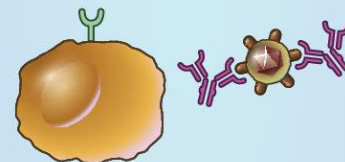
L'anticorpo impedisce l'ingresso del microbo attraverso la barriera epiteliale



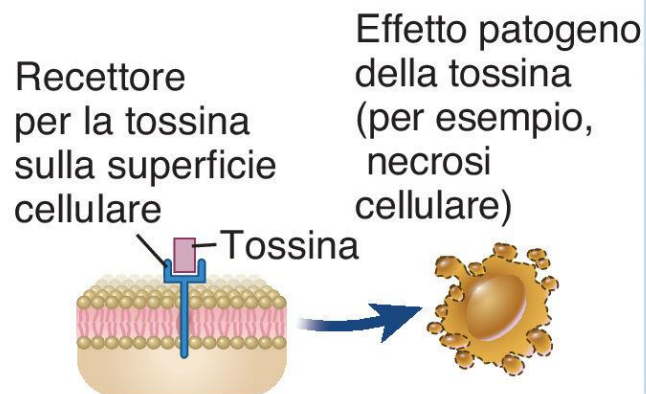
B Infezione della cellula da parte del microbo



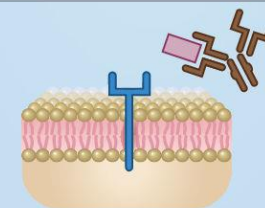
L'anticorpo previene l'infezione della cellula adiacente



C Effetto patogeno della tossina

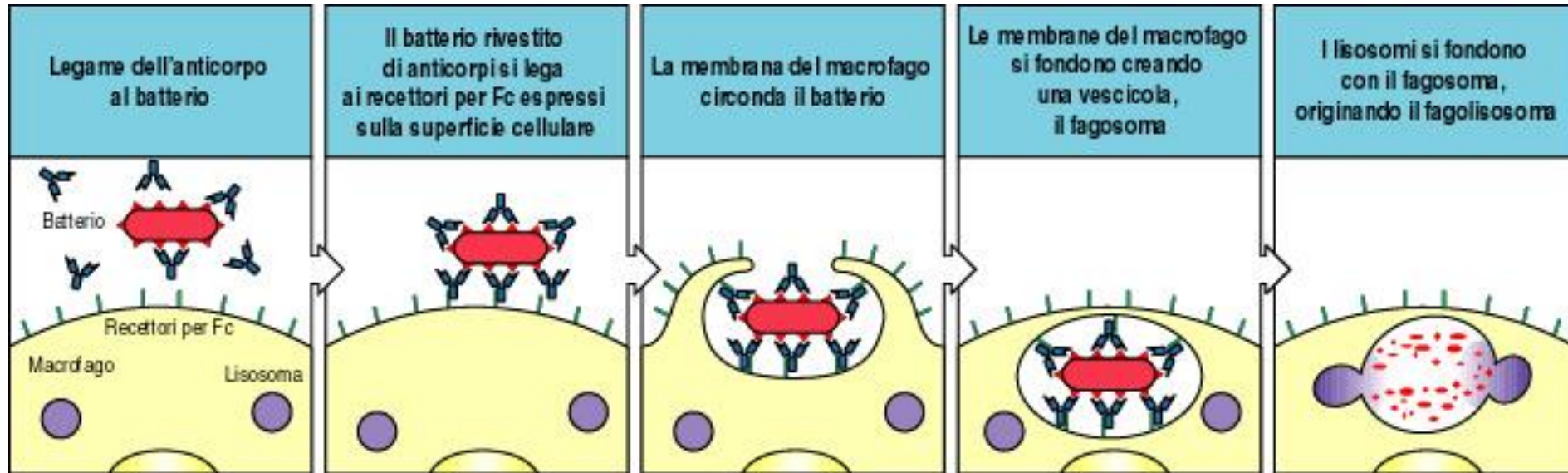


L'anticorpo previene il legame della tossina alla superficie cellulare



GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI

2



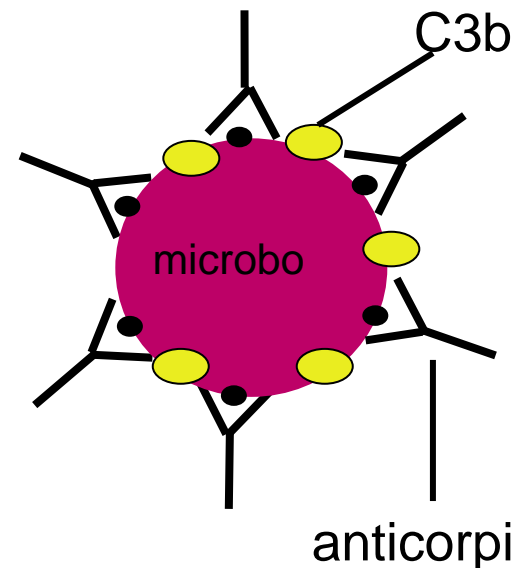
I RECETTORI Fc ESPRESSI SUI FAGOCITI LEGANO GLI ANTICORPI CHE HANNO RICOPERTO LA SUPERFICIE DEI BATTERI (OPSONIZZAZIONE)

I patogeni opsonizzati vengono fagocitati in maniera più efficiente (10-50 volte di più degli stessi patogeni non opsonizzati)

Opsonine: dal gr. «ὄψων, *opson*», cibo.

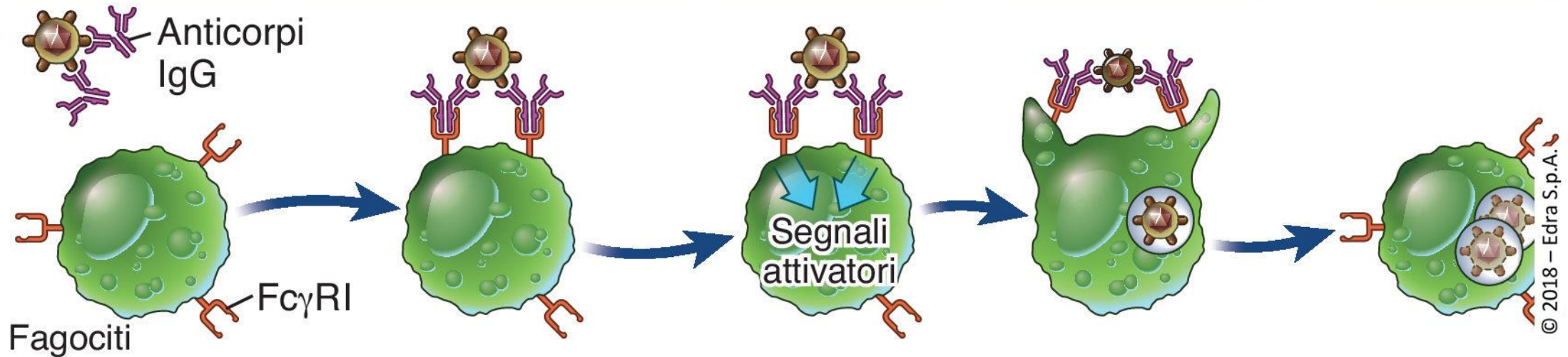
OPSONIZZAZIONE: Reazione delle opsonine con i microbi per renderli più suscettibili all'ingestione da parte dei fagociti. Sia gli anticorpi che il complemento fungono da **OPSONINE**: ricoprono il microbo affinché esso sia fagocitato dai macrofagi e dai neutrofili.

Gli anticorpi ed alcuni frammenti del complemento hanno attività opsonizzante

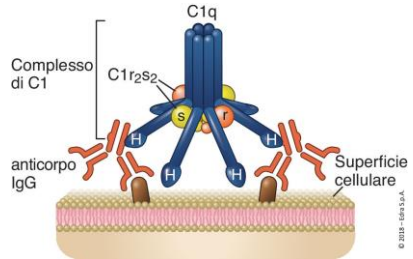


GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI

Opsonizzazione del microbo da parte delle IgG	Legame del microbo opsonizzato ai recettori dell'Fc (Fc γ RI) presenti sul fagocita	I segnali trasdotti dall'Fc γ RI attivano il fagocita	Fagocitosi del microbo	Uccisione del microbo fagocitato
---	--	--	------------------------	----------------------------------



Gli anticorpi possono indurre l'attivazione del complemento



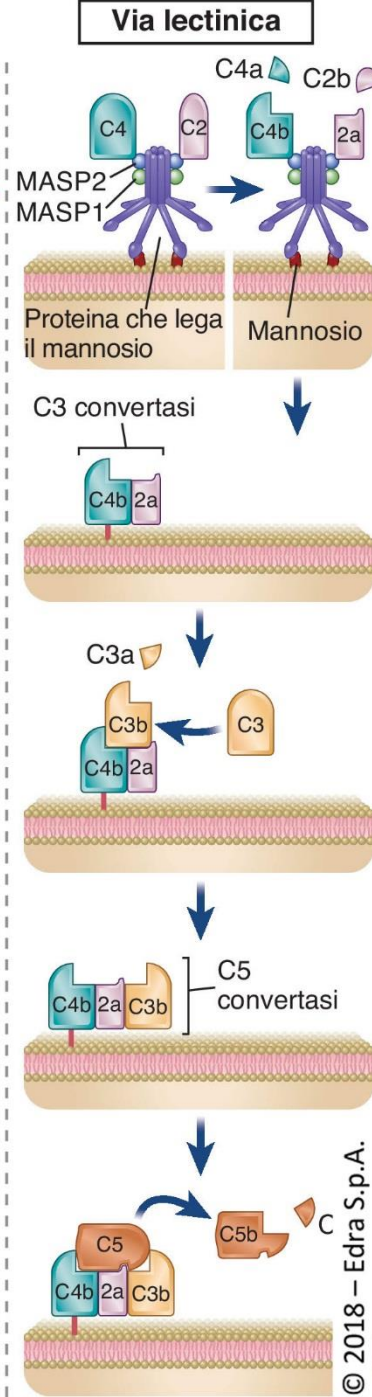
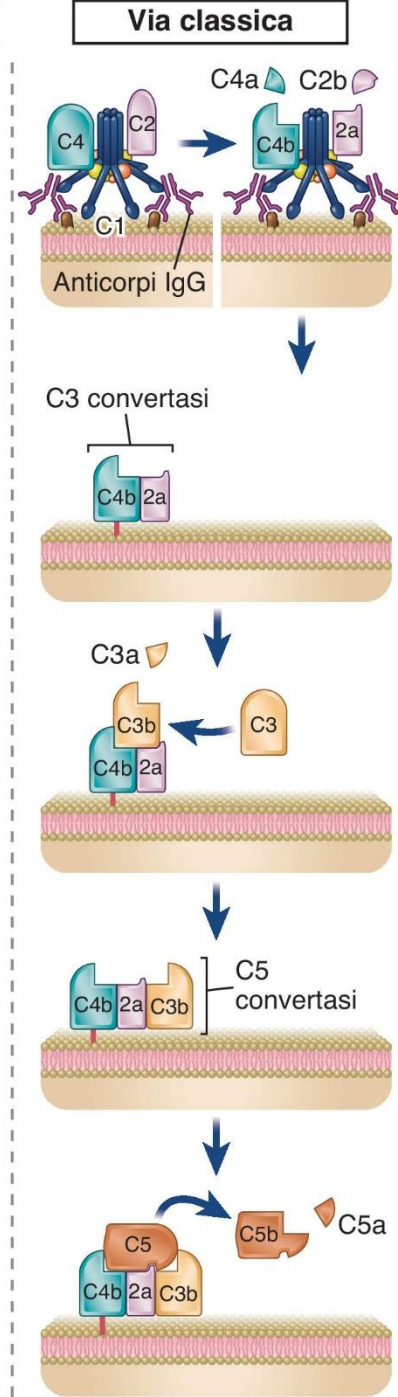
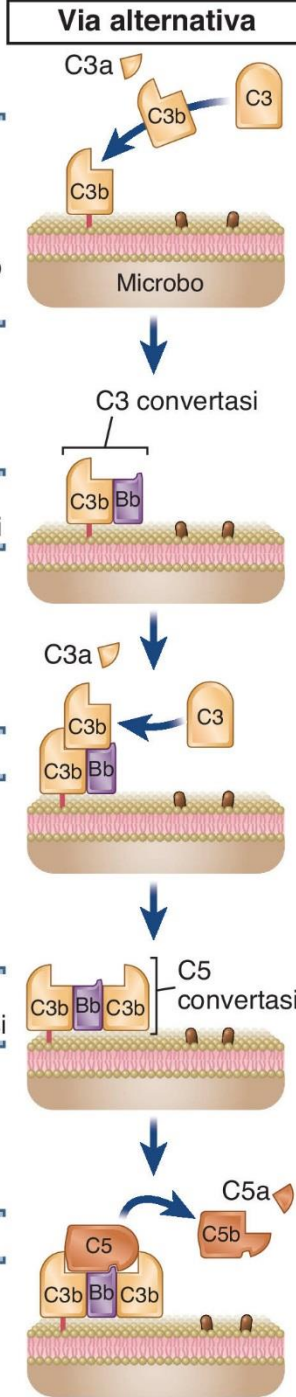
Legame delle proteine del complemento alla superficie del microorganismo o all'anticorpo

Formazione della C3 convertasi

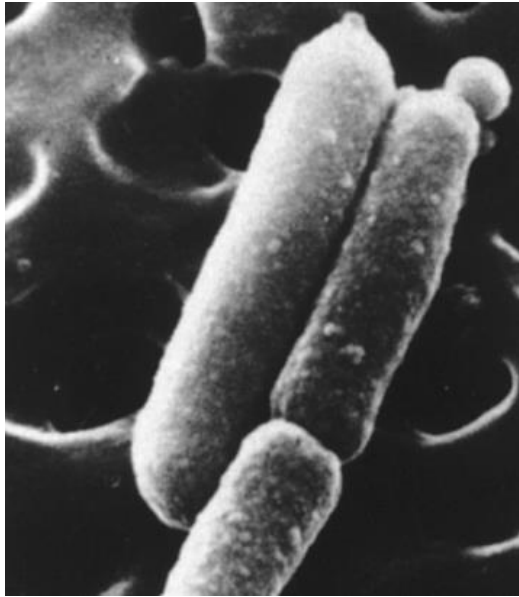
Clivaggio di C3

Formazione della C5 convertasi

Clivaggio di C5



Effetto degli anticorpi e del complemento sui batteri



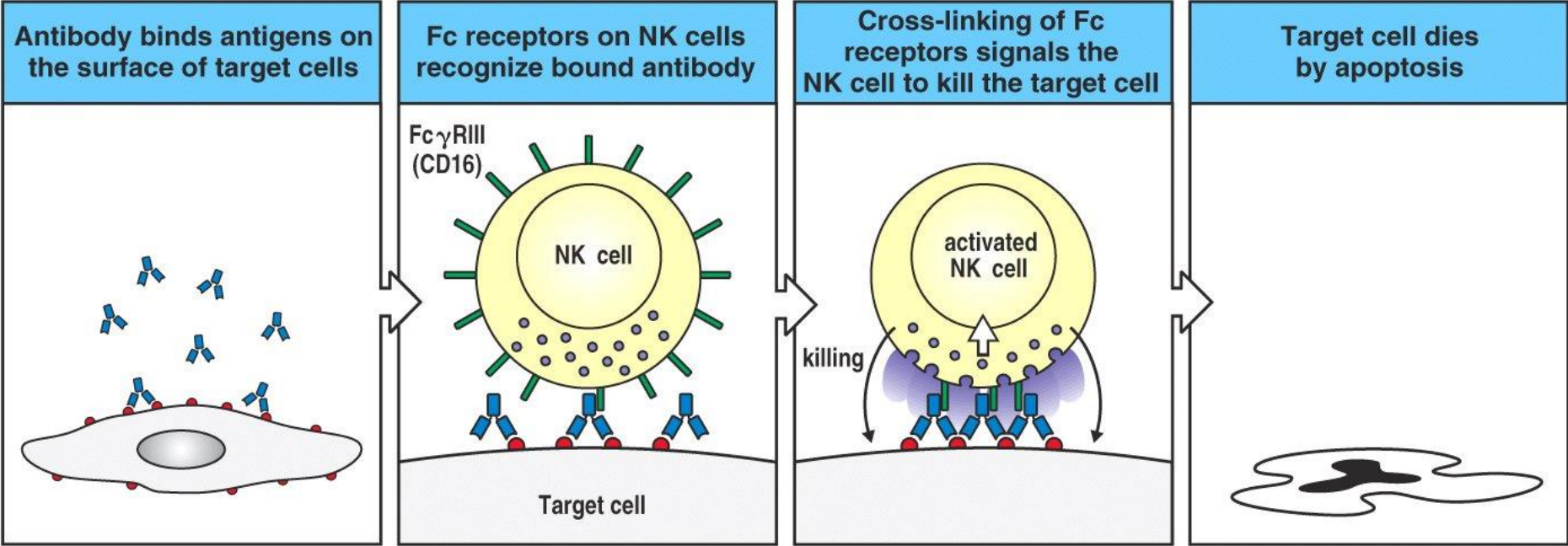
Healthy *E. coli*



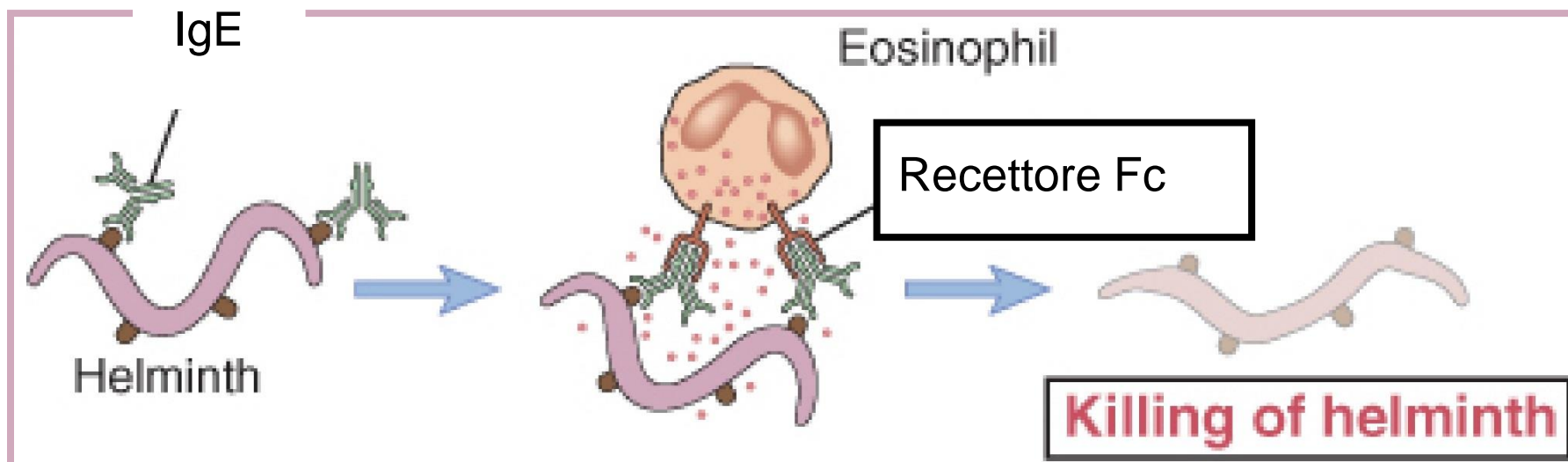
Antibody + complement- mediated
damage to *E. coli*



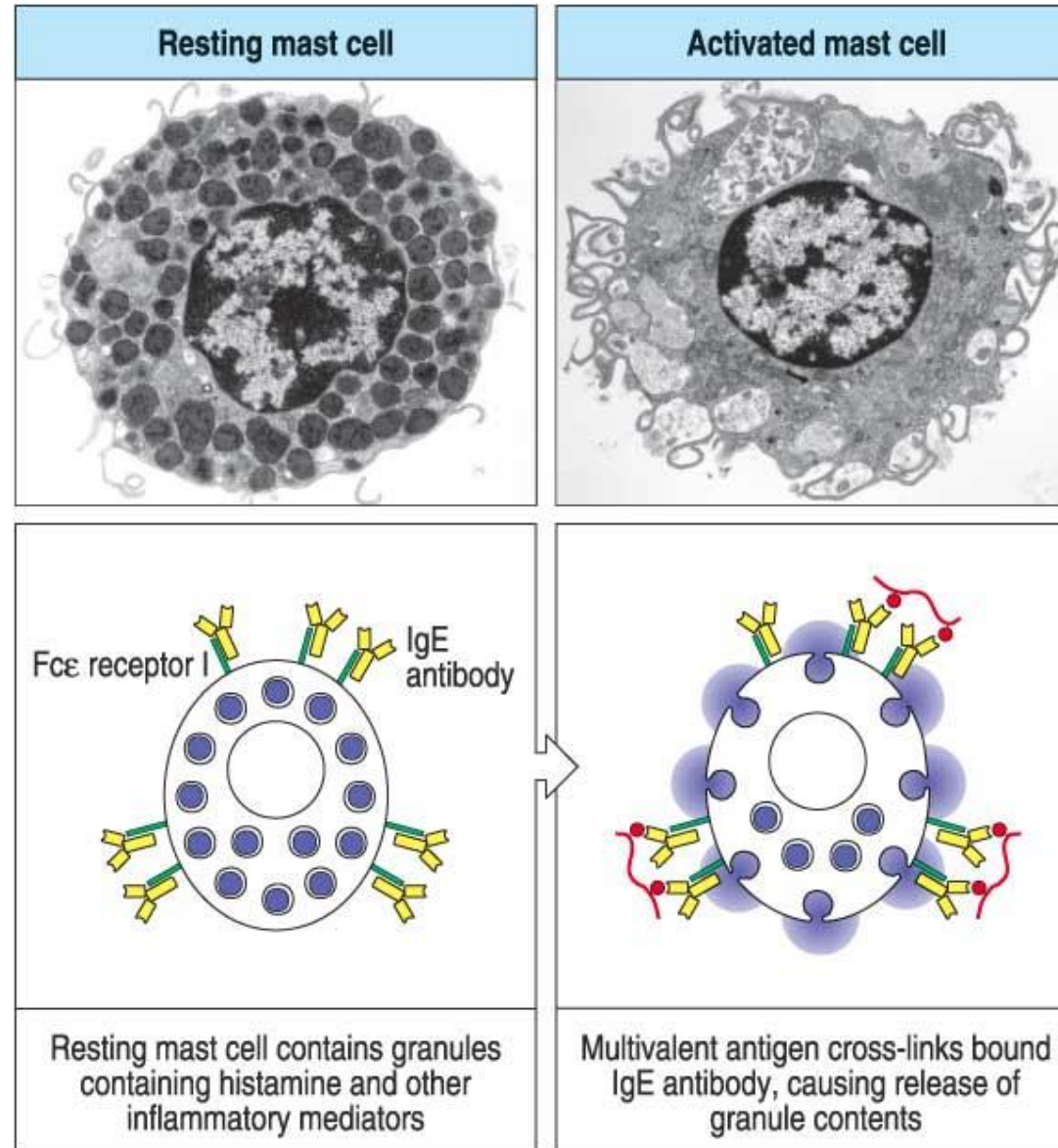
Gli anticorpi possono mediare la citotossicità delle NK (Antibody Dependent Cytotoxicity-ADCC)



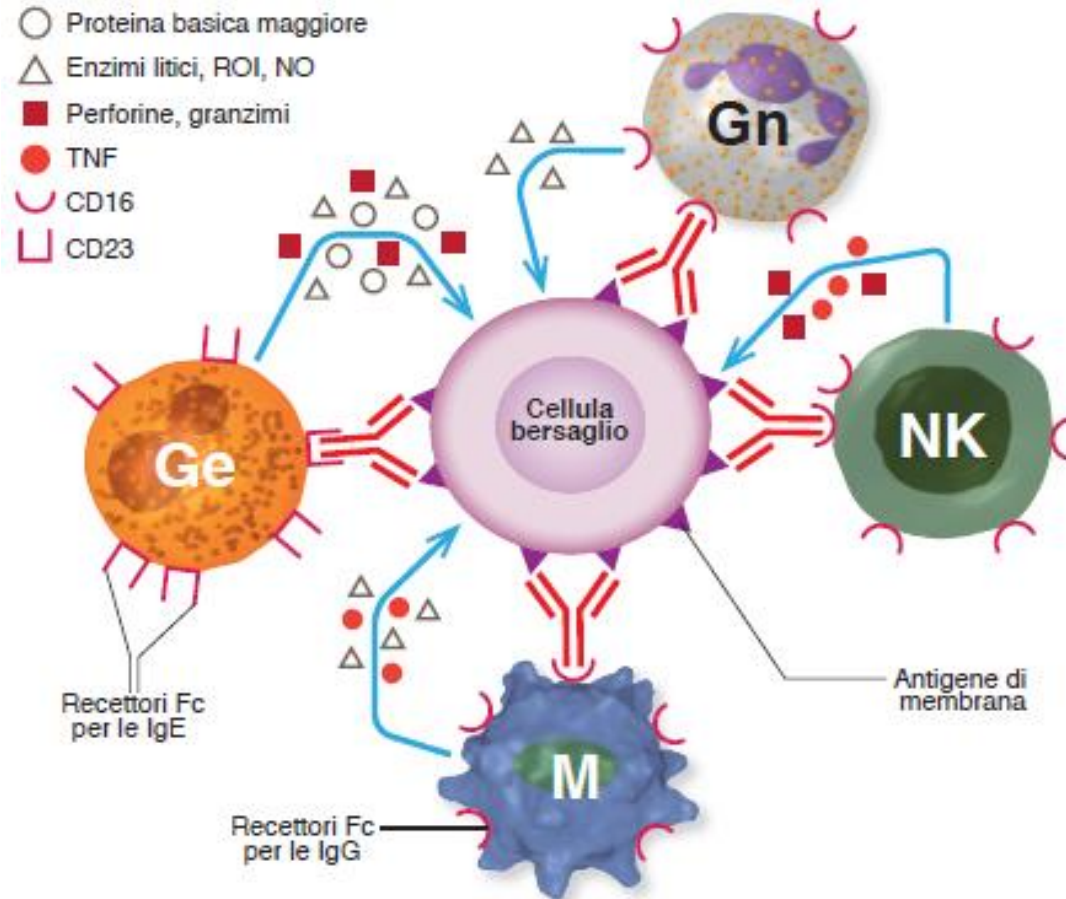
...e degli eosinofili



Le IgE, legate costitutivamente su mastociti e basofili, causano la degranulazione in seguito all'incontro con l'antigene

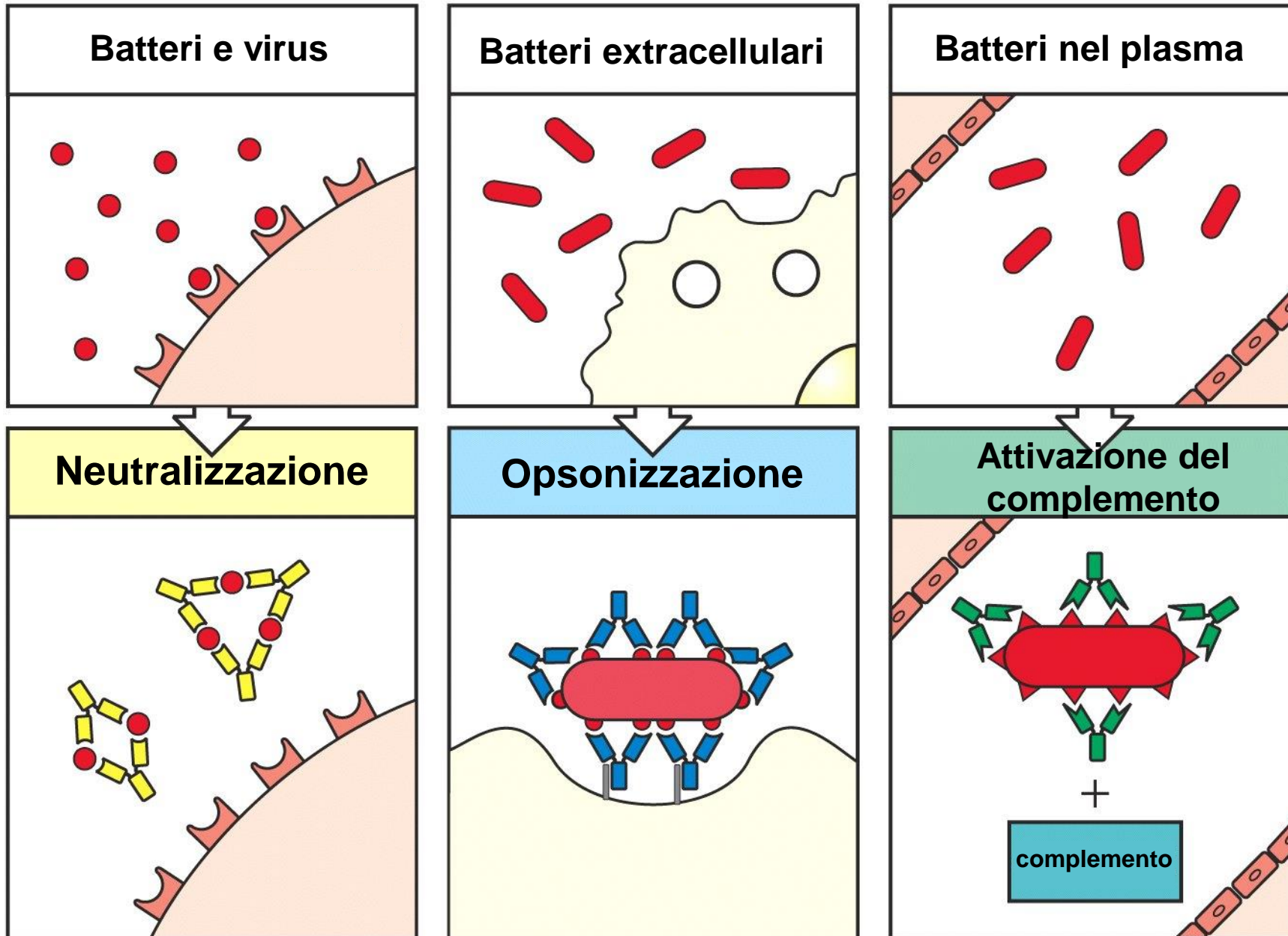


La citotossicità mediata da anticorpi di diverso isotipo

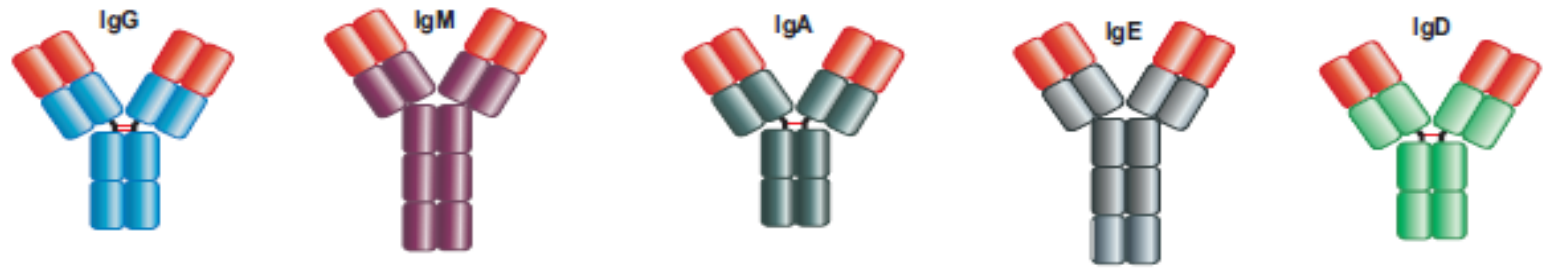


Gn: granulociti neutrofili
Ge: granulociti eosinofili
M: macrofagi

Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni



ISOTIPI DELLE IMMUNOGLOBULINE...



Anticorpo	Sottotipo	Struttura	Funzione principale	Attività biologica				
				C	N	FcR dei fagociti	FcR delle NK	FcR dei mastociti
IgA	IgA1 IgA2	Monomero Dimero	Immunità delle Mucose	+	+++	+		
IgD		Monomero	Sconosciuta					
IgE		Monomero	Risposta ai parassiti					+++
IgG	IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	Monomero	Risposta secondaria a patogeni Immunità neonatale	+++	+++	+++	+++	+
IgM		Pentamero	Risposta primaria ai patogeni	+++	++			

Figura 4-2. Isotipi delle Immunoglobuline. Nella parte superiore è rappresentata la struttura della forma solubile dei diversi tipi di Ig. La tabella inferiore elenca le caratteristiche dei diversi isotipi di Ig e le loro funzioni. C: attivazione del complemento, N: neutralizzazione di patogeni, FcR: legame ai recettori Fc che inducono endocitosi (nei fagociti) e/o esocitosi (nelle NK, mastociti e eosinofili).

...ED I LORO RECETTORI


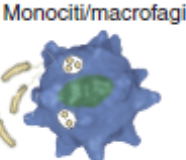
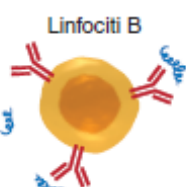
Tabella 4-1. Recettori per le Immunoglobine (FcR)

<i>Nome</i>	<i>CD</i>	<i>Distribuzione cellulare</i>	<i>Funzione</i>
FcγRI*	64	Fagociti, cellule dendritiche	Endocitosi/Esocitosi (ADCC)
FcγRII A, B	32	Fagociti, mastociti, basofili, cellule dendritiche, linfociti B e piastrine	Inibizione
FcγRIII A, B	16	Fagociti, mastociti, linfociti NK	Esocitosi/Endocitosi
FcεRI*	23	Mastociti, basofili, eosinofili	Esocitosi/Endocitosi
FcεRII	23	Linfociti, monociti, eosinofili	Esocitosi/Endocitosi
FcαR	89	Fagociti	Esocitosi/Endocitosi (ADCC)
FcRn*	–	Epitelio intestinale neonatale e placenta	Transcitosi di IgG materna
poli IgR (SC)*	–	Epitelio della mucosa adulto	Transcitosi/stabilizzazione dell'IgA (e IgM) polimerica

* Legano le Ig libere. ADCC: Antibody-dependent Cell Cytotoxicity (lisi cellulare dipendente da anticorpi).

La comunicazione tra linfociti T e B

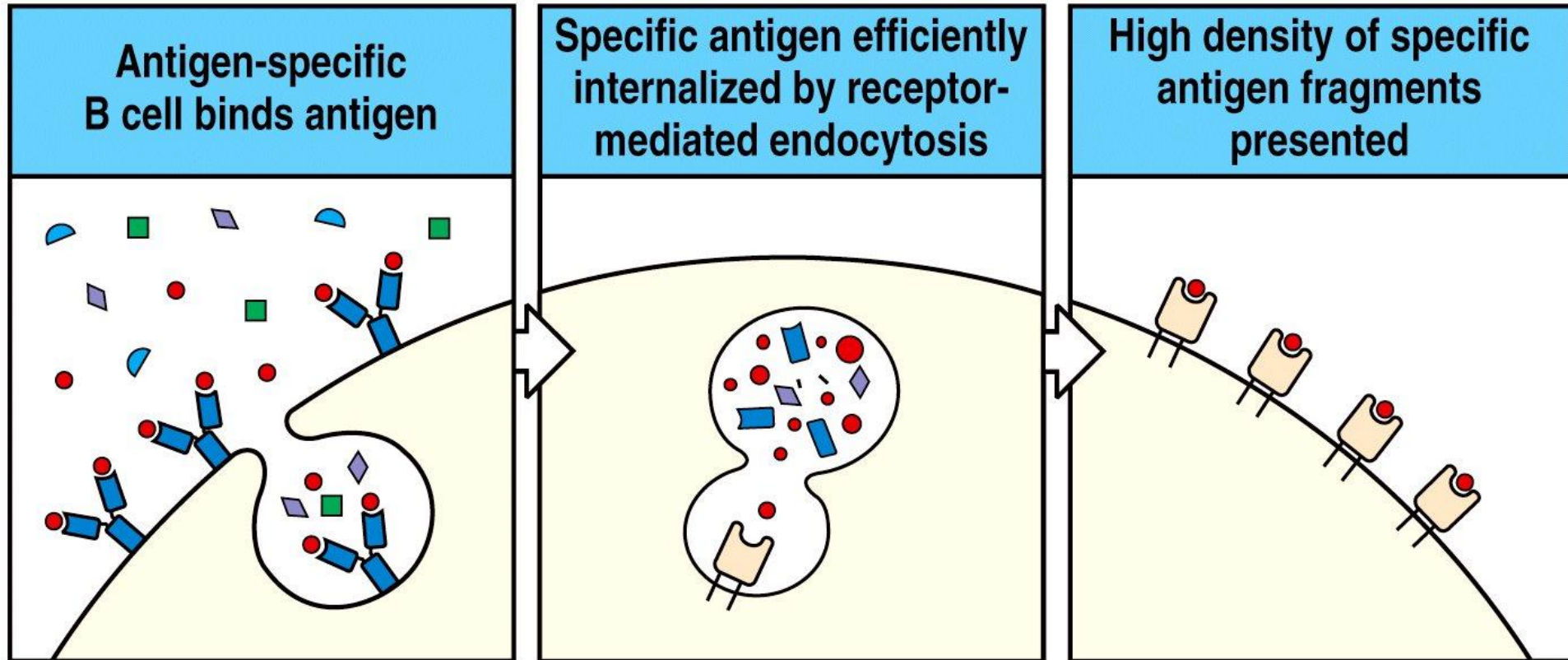
3 tipi di cellule APC professioniste (Antigen Presenting Cells)

	Collocazione anatomica	Modalità di captazione	Recettori	Presentazione in	Espressione di molecole di costimolo	Ruolo principale nella risposta immunitaria
1.  Cellule dendritiche	Ubiquitarie	Fagocitosi Pinocitosi	<ul style="list-style-type: none"> • PRR (TLR, NLR, RIG, scavengers, eccetera) • Recettori Fc 	Classe II	Costitutiva	Primaria
2.  Monociti/macrofagi	Ubiquitari	Fagocitosi	<ul style="list-style-type: none"> • PRR (TLR, NLR, RIG, scavengers, eccetera) • Recettori Fc 	Classe II	Costitutiva e inducibile	Primaria
3.  Linfociti B	Aree B degli organi linfoidi secondari	Endocitosi recettore-mediata	<ul style="list-style-type: none"> • Ig (BCR) 	Classe II	Inducibile	Secondaria

- Sono cellule specializzate nel presentare gli antigeni ai linfociti T
 - Esprimono molecole MHC di classe I e II
 - Presentano gli antigeni ai linfociti T CD4+ e CD8+

3. I linfociti B

Anche i linfociti B sono molto efficienti nella presentazione dell'antigene!



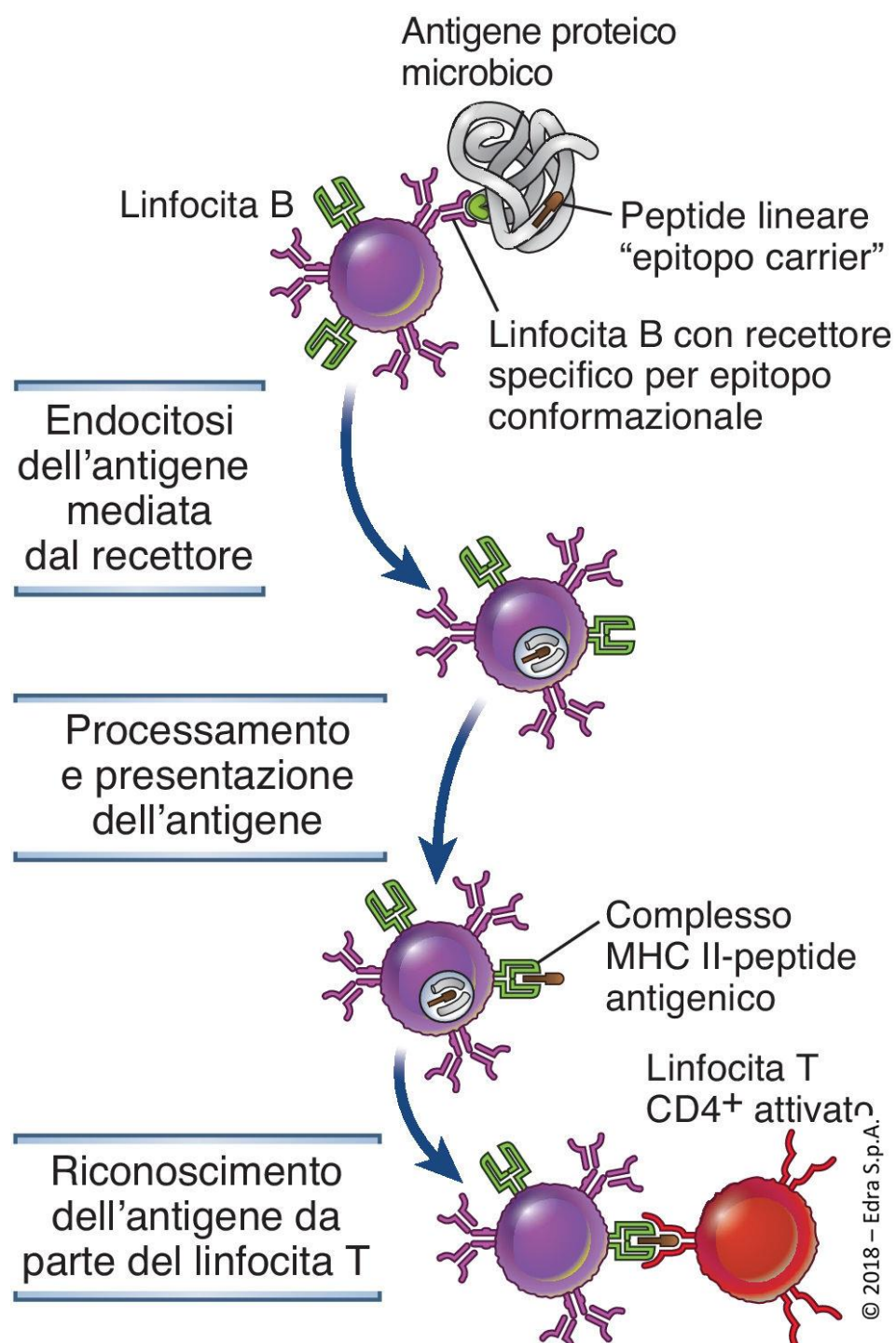
La comunicazione tra linfociti T e B

I linfociti B inviano segnali ai linfociti T helper (CD4+) presentando l'antigene in associazione con l'MHC di classe II.

I linfociti T a loro volta forniscono 2 tipi di aiuto ai linfociti B:

- 1. Segnali cellula T - cellula B: attraverso l'interazione CD40L/CD40 e altre molecole di superficie**
- 2. Secrezione di citochine**

Non dimentichiamo che i linfociti B presentano l'antigene ai linfociti T helper...



Non dimentichiamo che i linfociti B presentano l'antigene ai linfociti T helper...

La comunicazione tra linfociti T e B

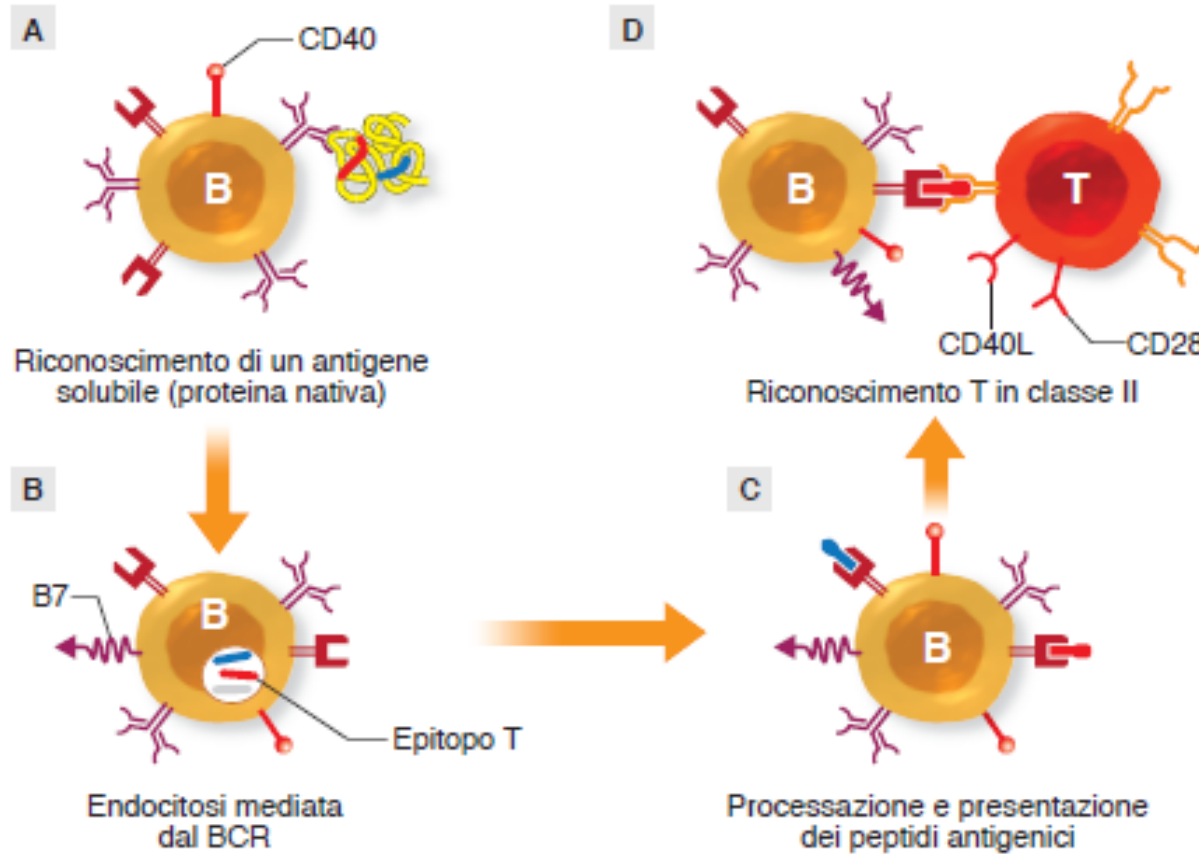
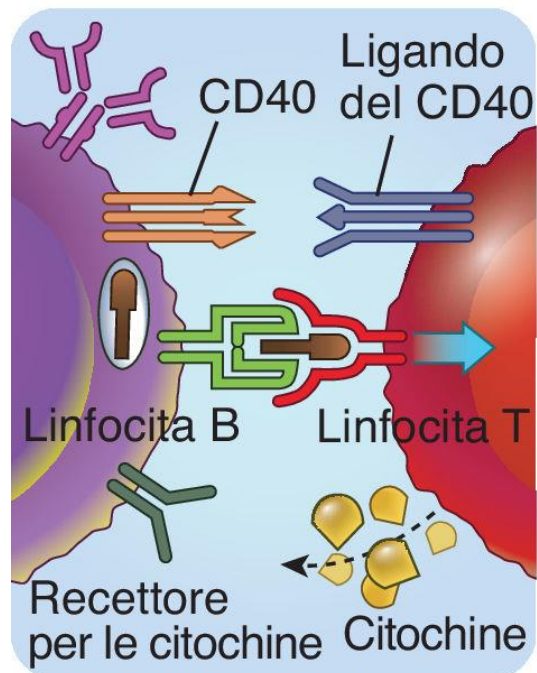


FIGURA 6.34.

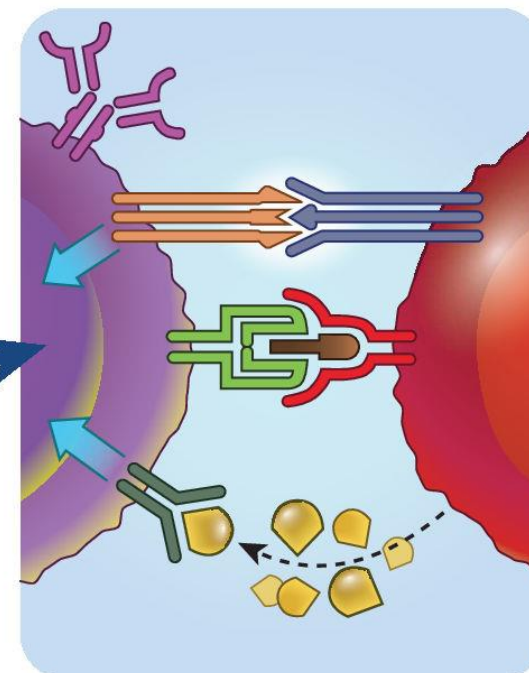
La *cognate interaction* tra linfociti T e B. Una proteina nativa viene captata da un linfocita B tramite il legame del BCR ad un suo epitopo di superficie. La proteina viene endocitata e processata, e i relativi peptidi espressi in associazione a molecole MHC di classe II del linfocita B. Alcuni peptidi derivanti dalla sequenza primaria della proteina presentati dalla cellula B interagiscono col TCR per essi specifico espresso dai linfociti T; la *cognate interaction* tra le due cellule è la base della cooperazione T-B, e si traduce in effetti bidirezionali sulle due cellule: attivazione e differenziazione della cellula T, ed attivazione e differenziazione del linfocita B verso cellule produttrici anticorpi delle diverse classi Ig.

E i linfociti T helper aiutano i linfociti B ad attivarsi e a produrre anticorpi...

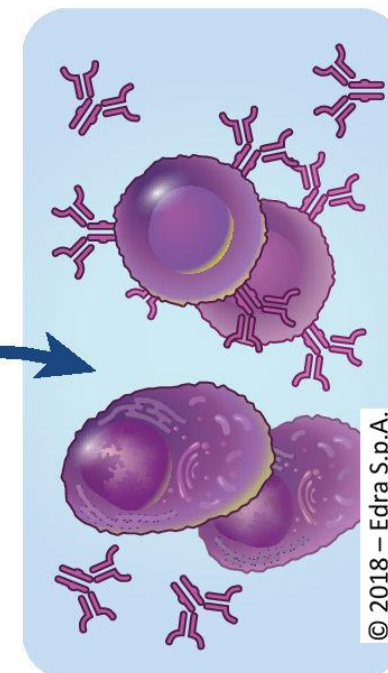
I linfociti T helper attivati esprimono CD40L e secernono citochine



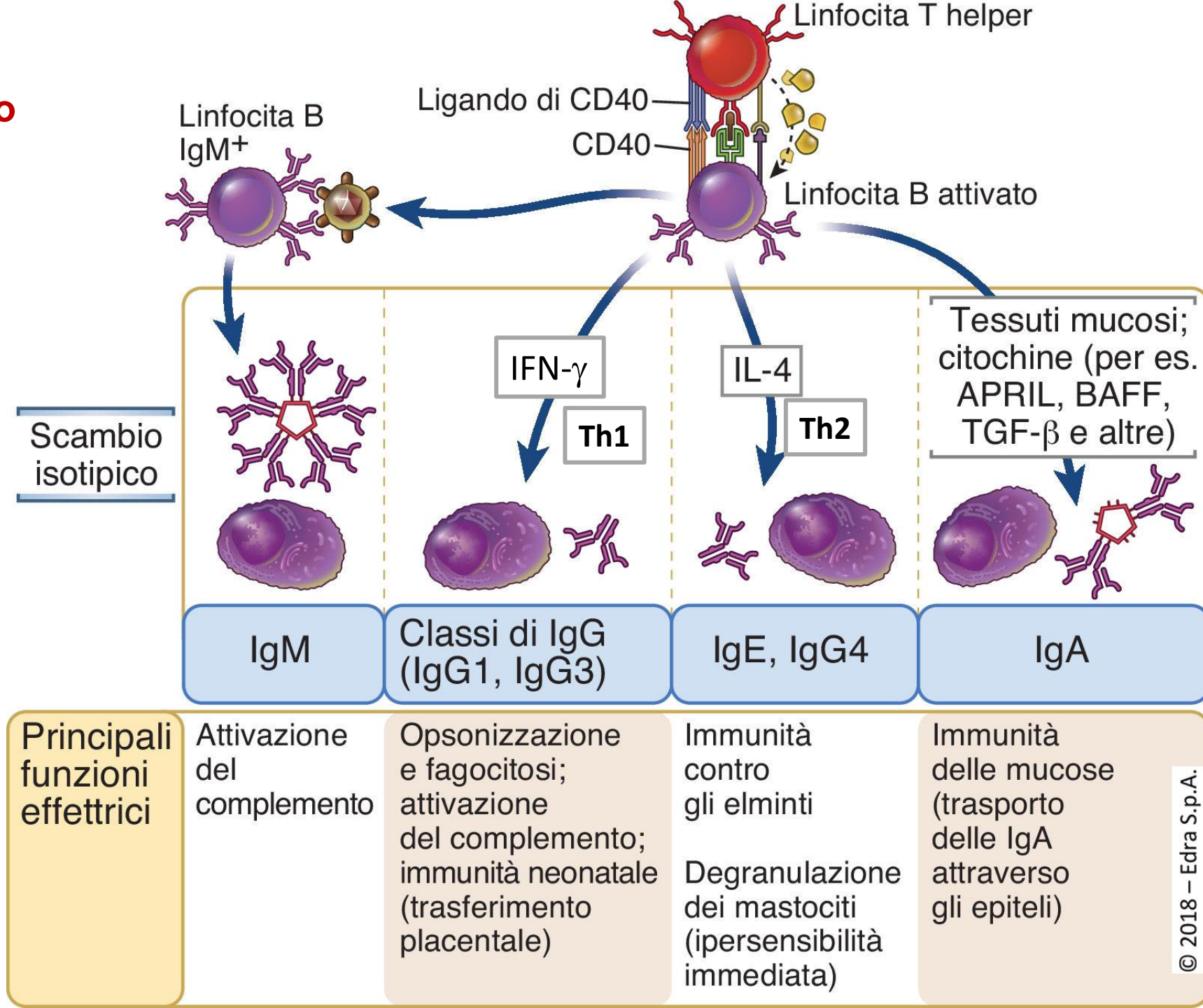
I linfociti B vengono attivati dall'ingaggio di CD40 e dalle citochine



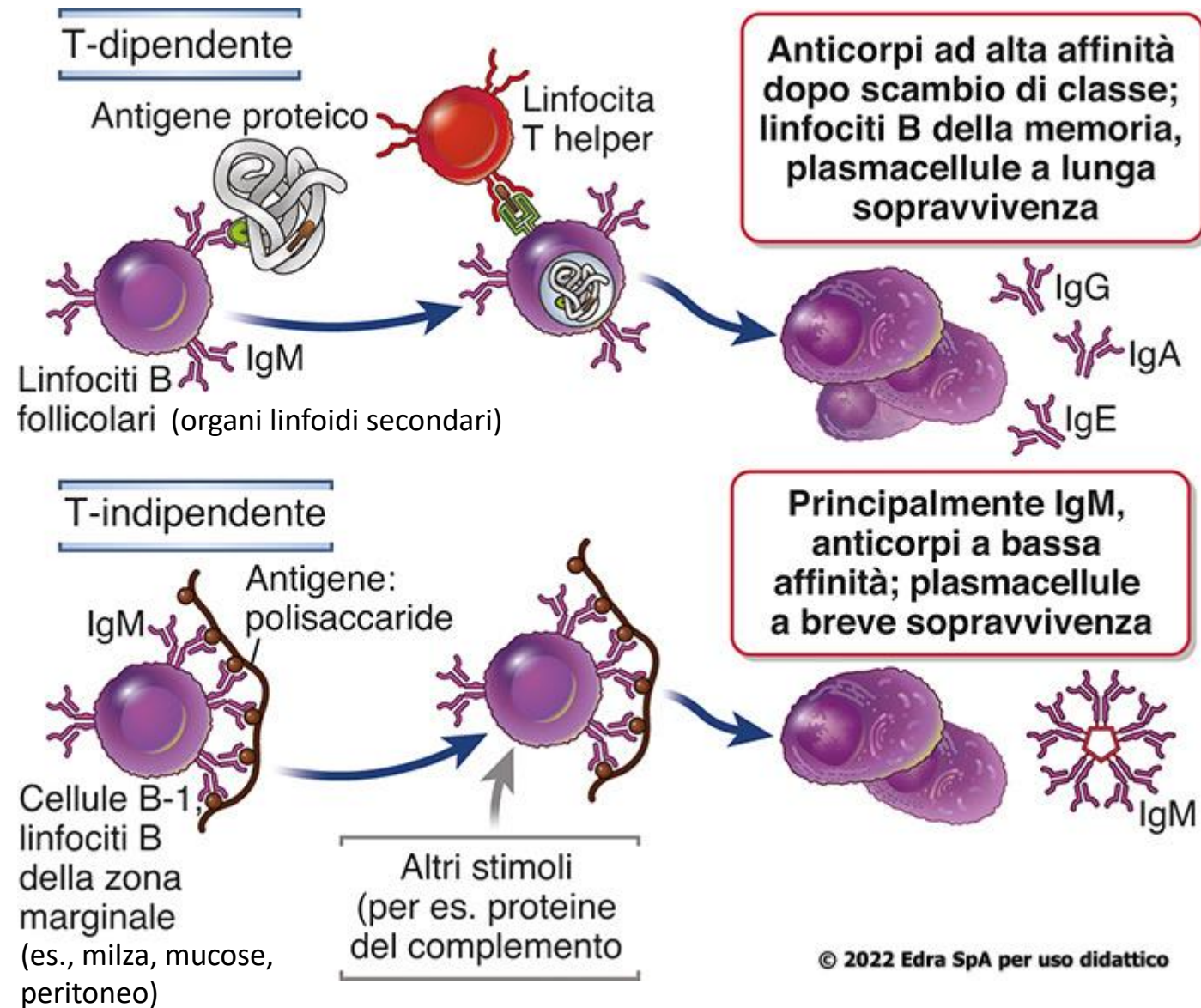
Proliferazione e differenziazione del linfocita B



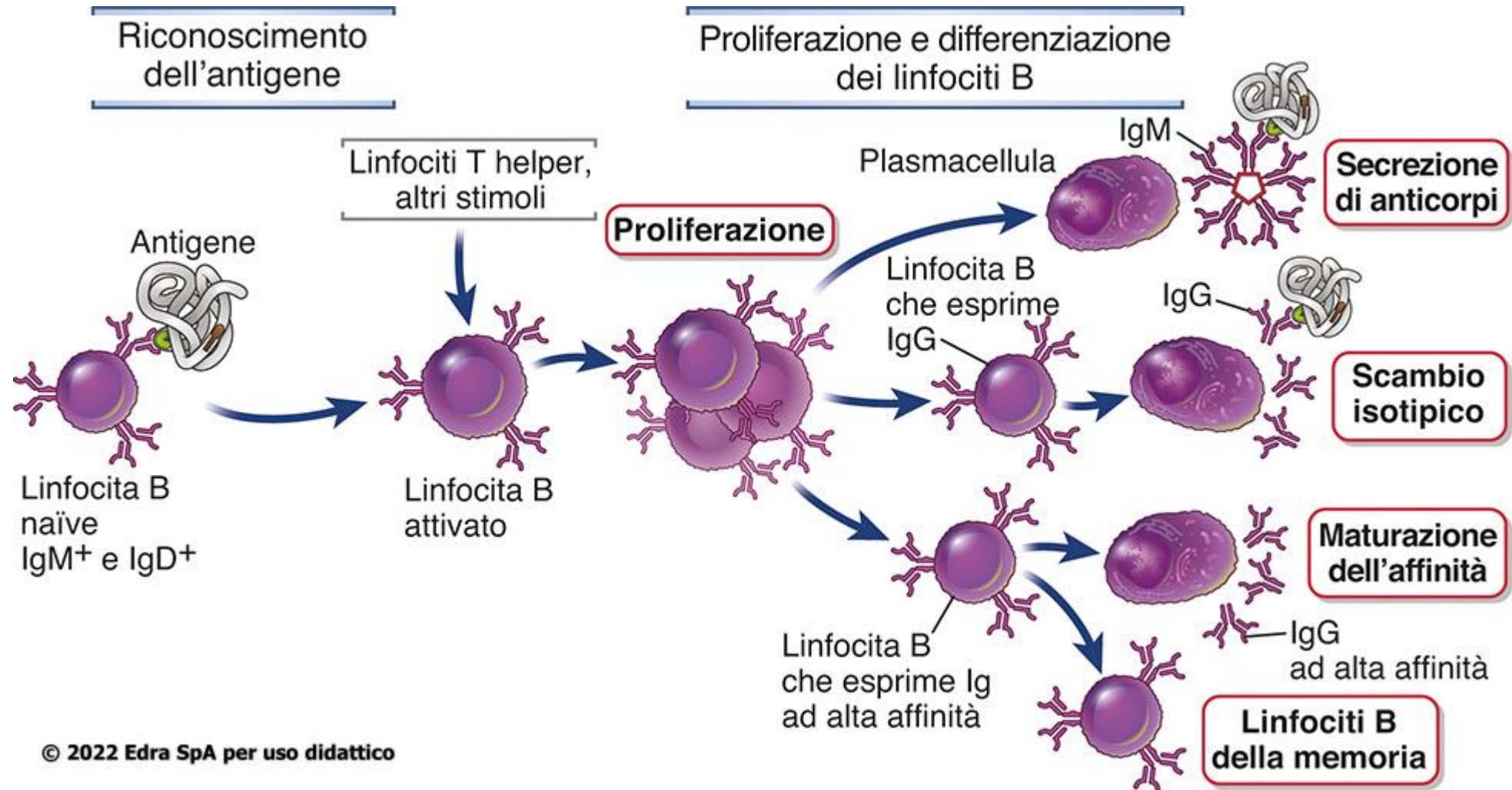
...e a seconda dell'aiuto (stimolo) ricevuto vengono prodotti anticorpi diversi (scambio isotipico delle catene pesanti delle Ig)



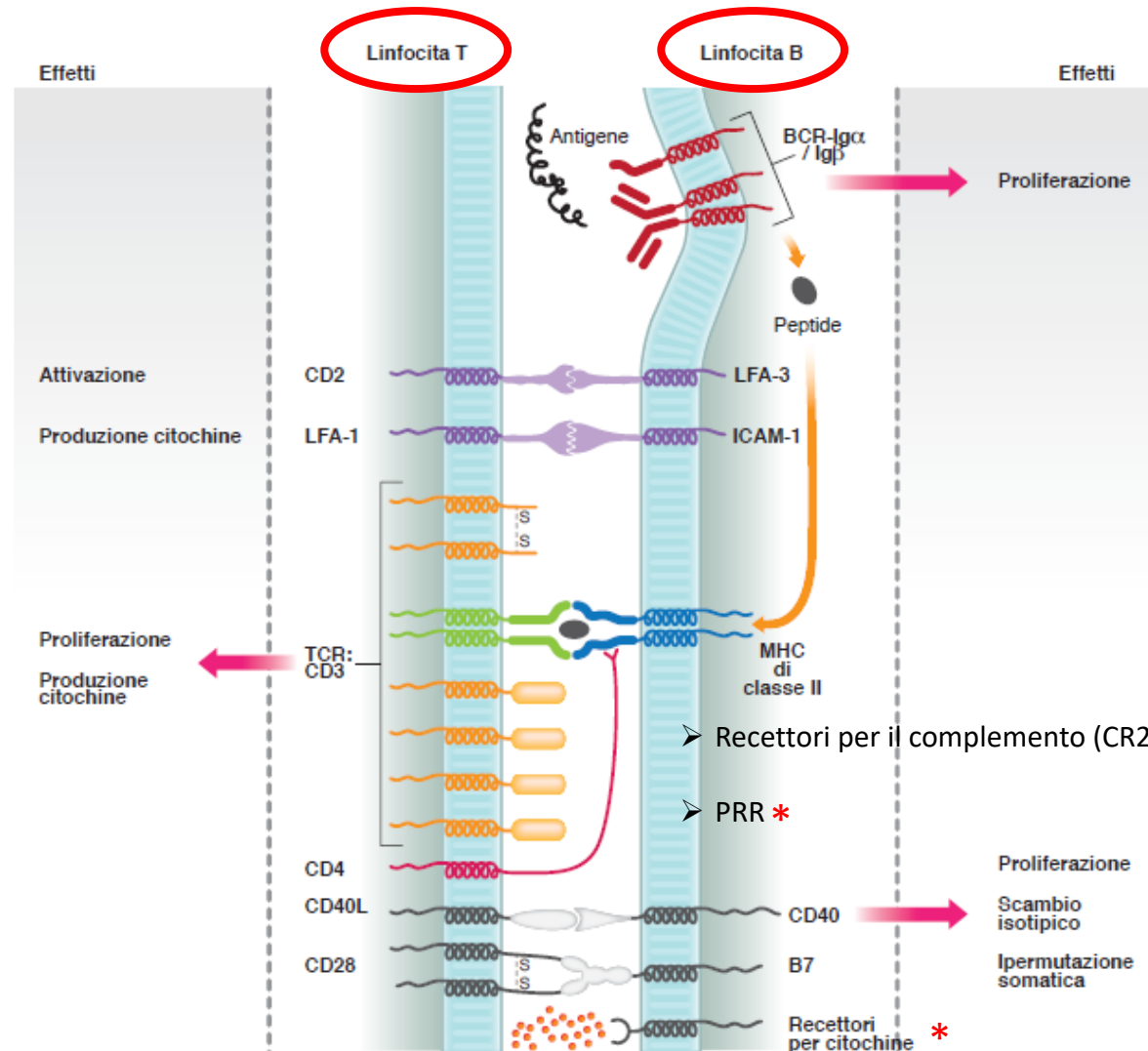
La presenza dei linfociti T helper influenza la produzione di anticorpi



Le diverse fasi della risposta mediata dai linfociti B



La comunicazione tra linfociti T e B



Anche i linfociti B hanno bisogno del doppio segnale per l'attivazione!

Come i linfociti T....

➤ Recettori per il complemento (CR2/CD21) *

➤ PRR *

* Esempi di recettori che possono attivare i linfociti B anche in assenza dei linfociti T

Le cellule T hanno bisogno di almeno 2 segnali di attivazione:
ci vuole prudenza!

