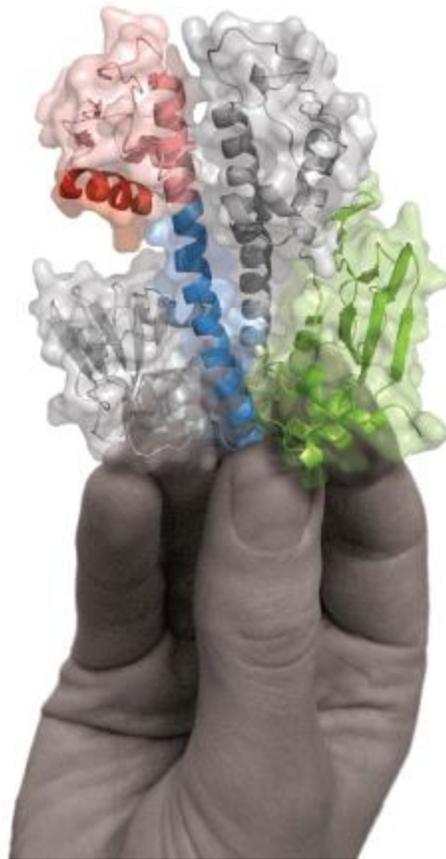




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione
delle
Scienze Biomediche**

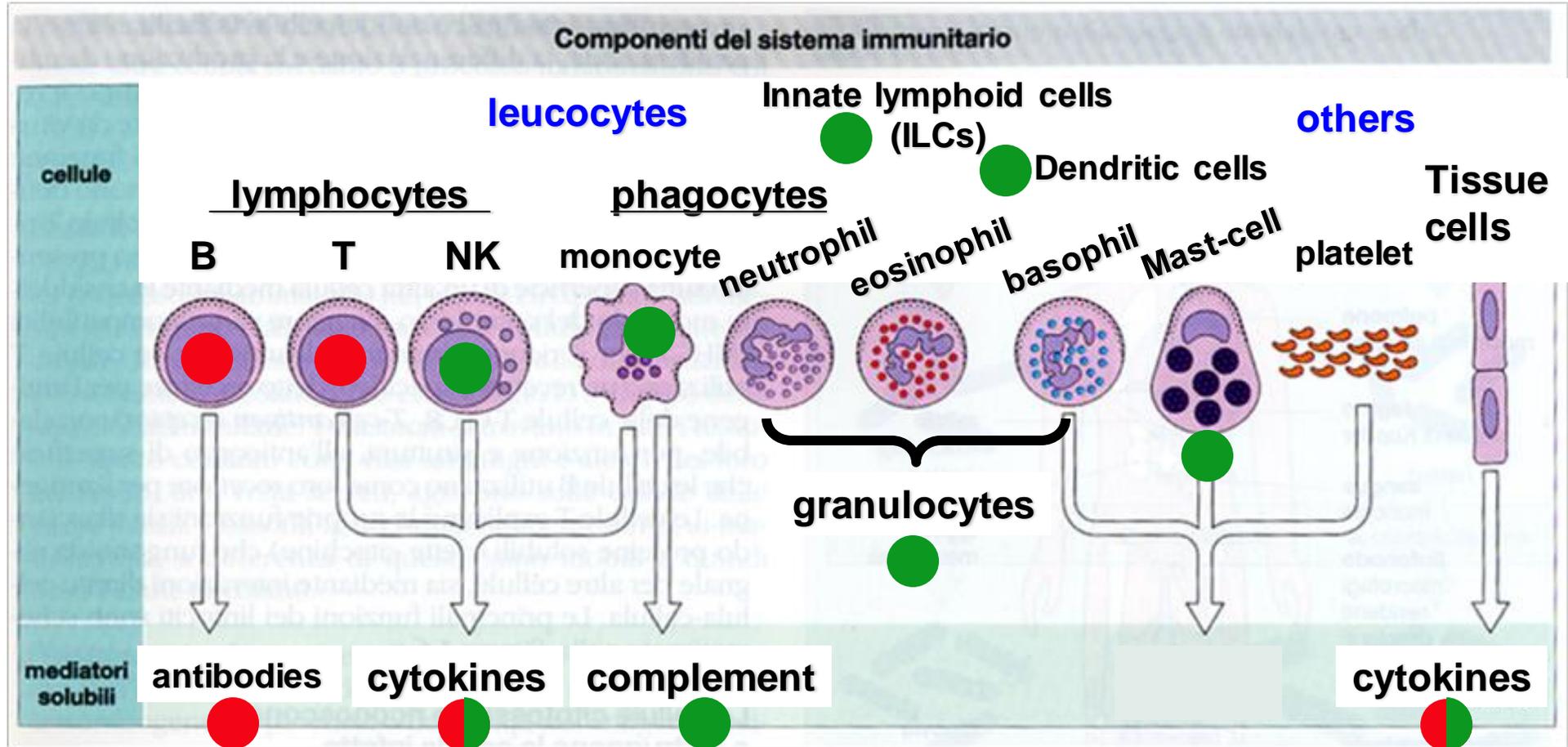
Prof.ssa Cristina Cerboni

*L'immunità innata:
citochine e complemento
(parte III)*

Anno Accademico 2023-2024

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

Componenti cellulari e solubili del sistema immunitario



● Immunità innata
● Immunità adattativa

I MEDIATORI SOLUBILI DELL'IMMUNITA' INNATA

- **LE CITOCHINE INFIAMMATORIE**
- **IL COMPLEMENTO**
- LE COLLECTINE
- LA PROTEINA C-REATTIVA, LE PENTRAXINE
- I FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Invasione microbica: cosa fanno le cellule dell'immunità innata che se ne accorgono?

•FAGOCITANO

•UCCIDONO

•CHIEDONO AIUTO





- Chiedono **aiuto**: come?
Mediante la produzione e la secrezione di
messaggeri molecolari: le **citochine**

Cito-china: metto in moto la cellula

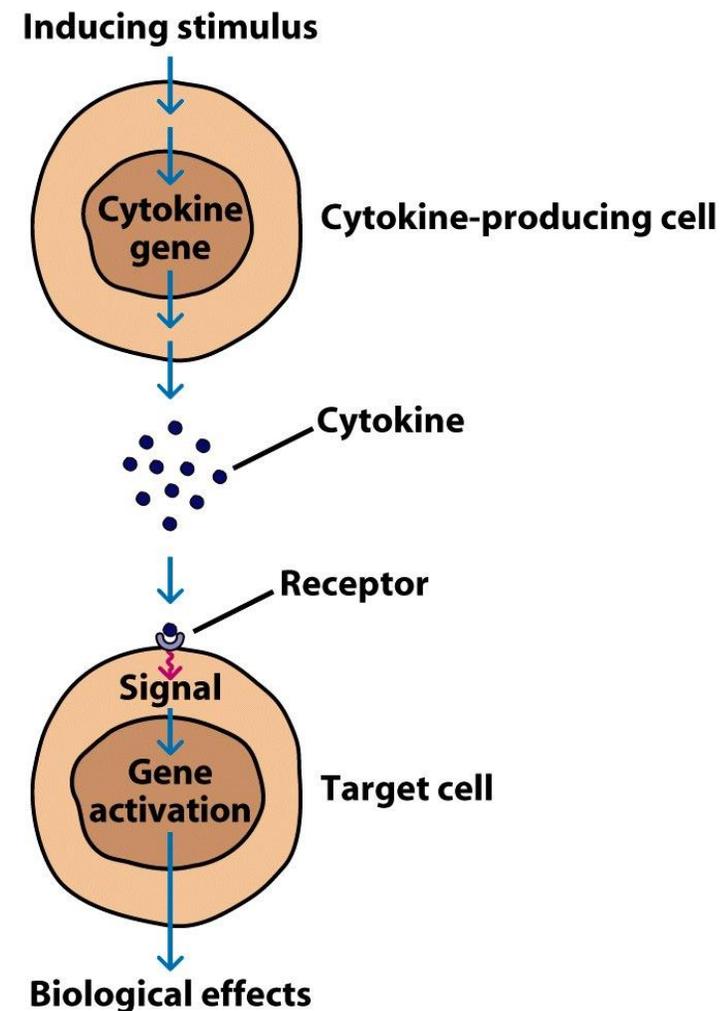
Inter-leu-china: nome storico (IL-1, IL-2, IL-3... IL-22,
IFN- α , β , γ)

Chemio-china: citochina con prevalente attività
chemiotattica

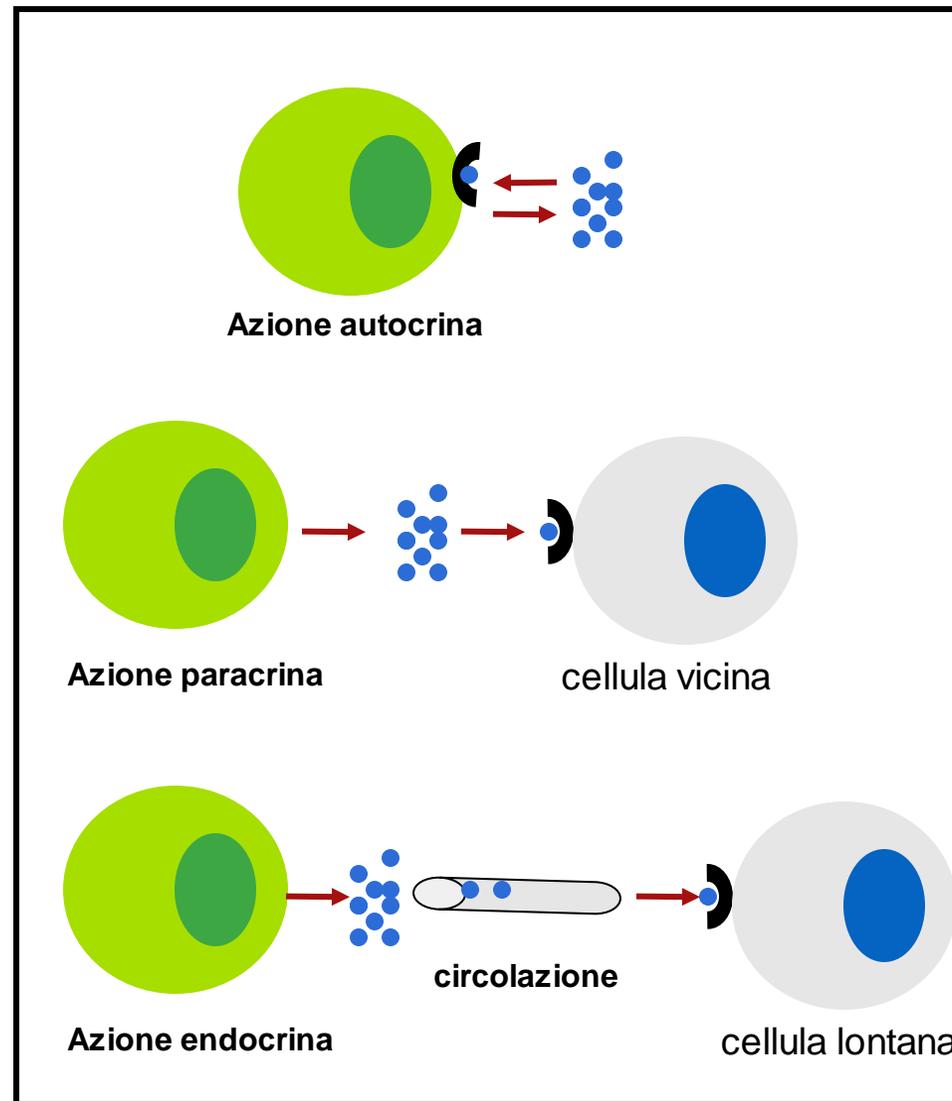
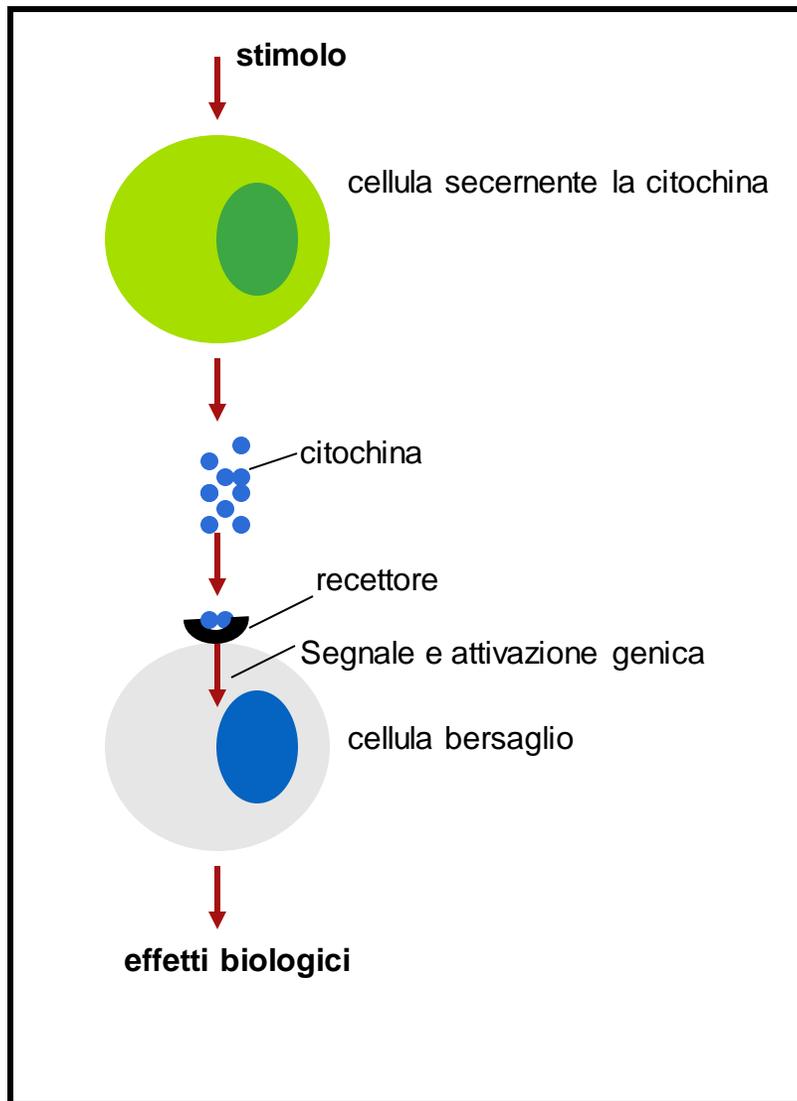
CSF (colony-stimulating factor): citochine che agiscono
prevalentemente sul midollo osseo

LE CITOCHINE

- **Regolano** tutti gli aspetti e tutte le fasi della risposta immunitaria.
- Sono **secrete** non solo dai leucociti, ma da un ampio spettro di tipi cellulari diversi in risposta ad uno stimolo specifico.
- Le citochine hanno numerosi effetti biologici che esplicano legando **recettori specifici** espressi sulla membrana della cellula bersaglio.
- Le citochine funzionano da **messaggeri intercellulari** che mettono in comunicazione regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.
- Mettono in **comunicazione** le cellule del sistema immunitario TRA loro e CON diversi altri tipi cellulari.
- La loro sintesi, secrezione ed emivita sono **finemente regolate**, a diversi livelli.



Produzione e funzione delle citochine

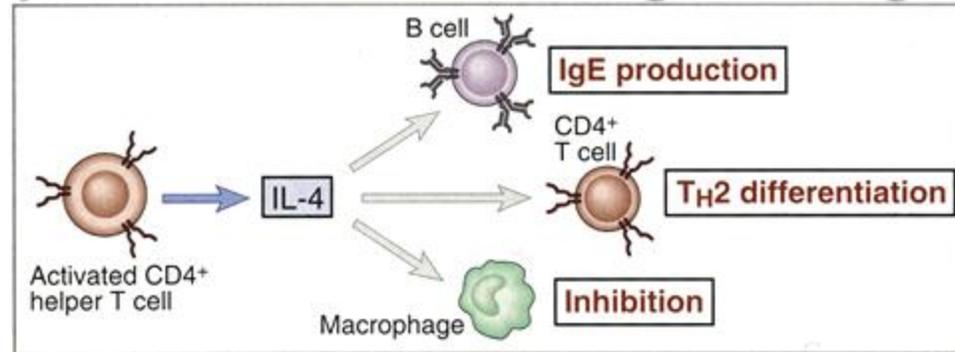


LE CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLE CITOCHINE

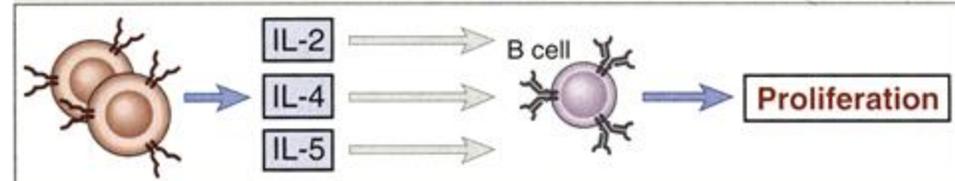
- **PLEIOTROPISMO**
- **RIDONDANZA**
- **SINERGISMO**
- **ANTAGONISMO**
- **CASCATA DELLE CITOCHINE**

Esempi di citochine (interleuchine=IL) con caratteristiche di pleiotropismo, ridondanza, sinergia e antagonismo

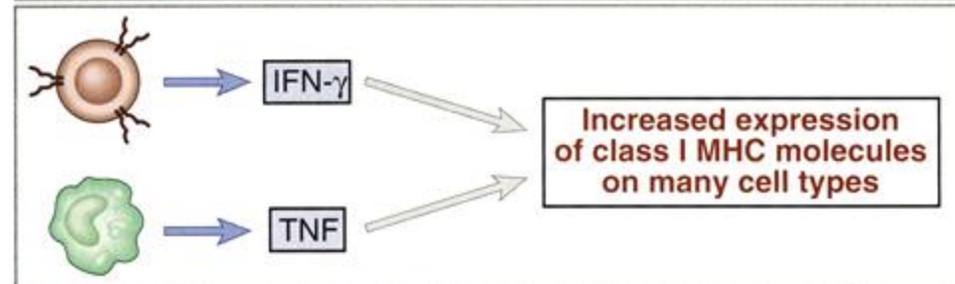
Pleiotropismo



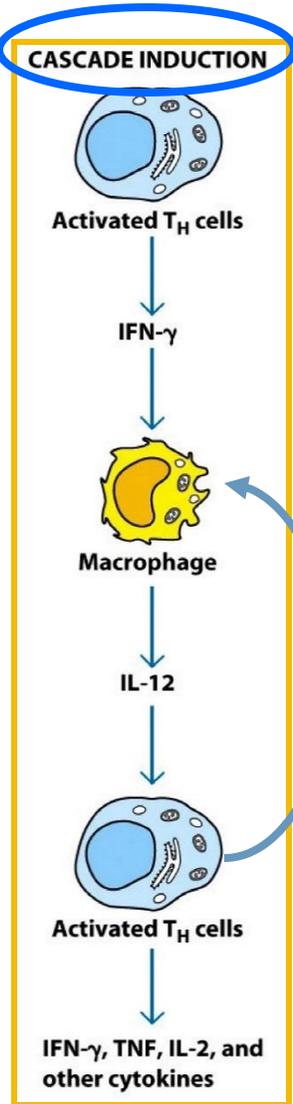
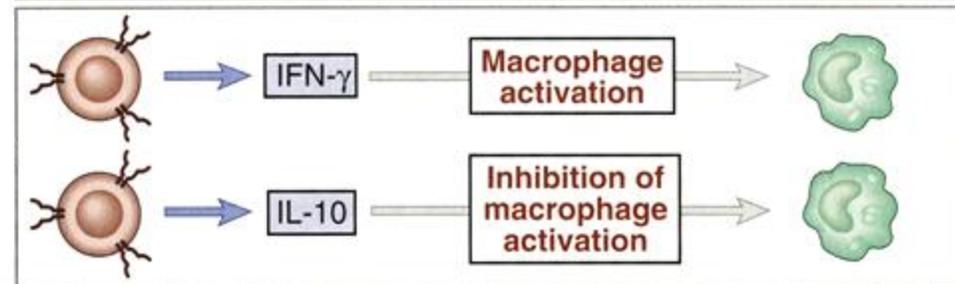
Ridondanza



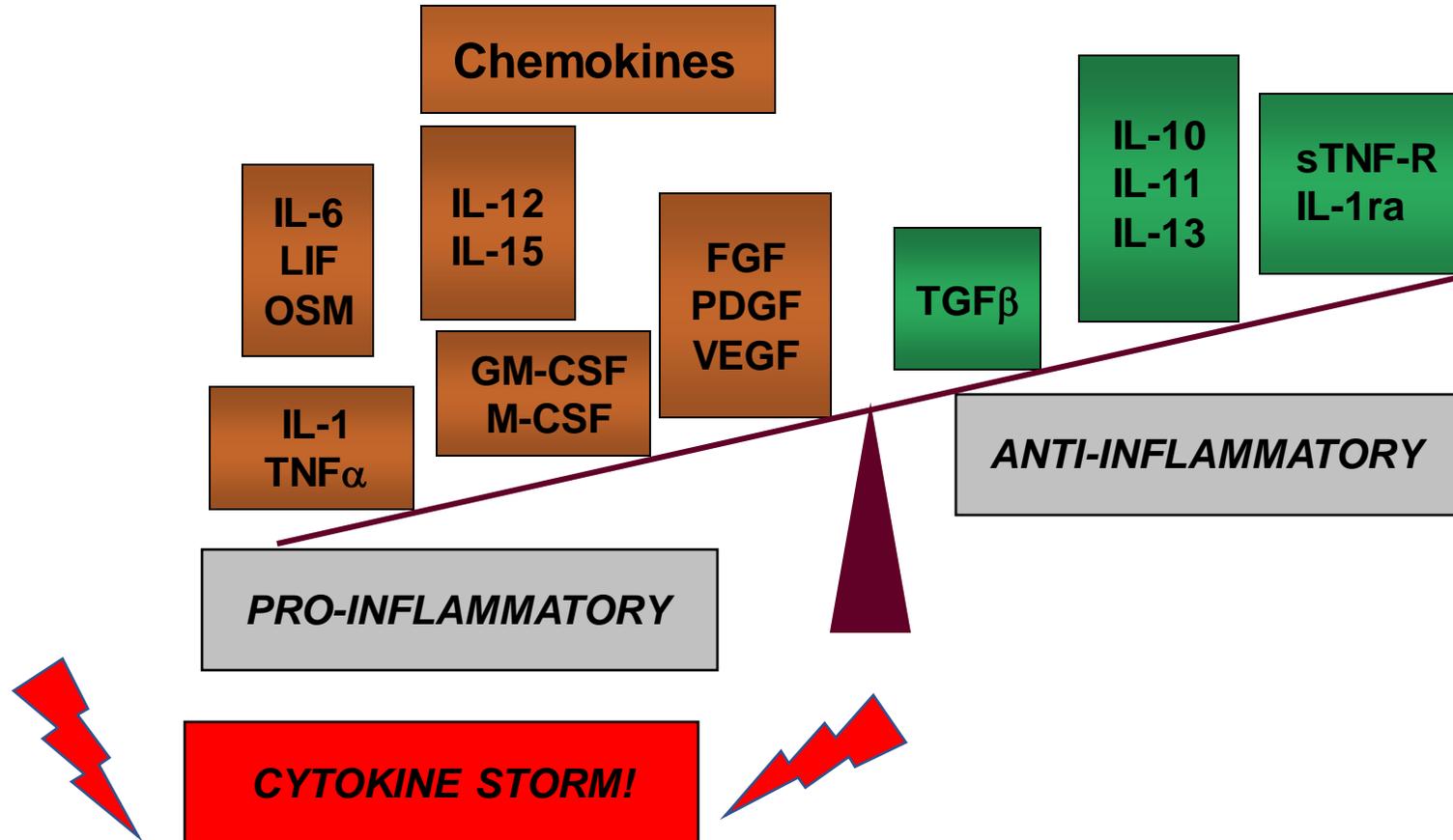
Sinergia



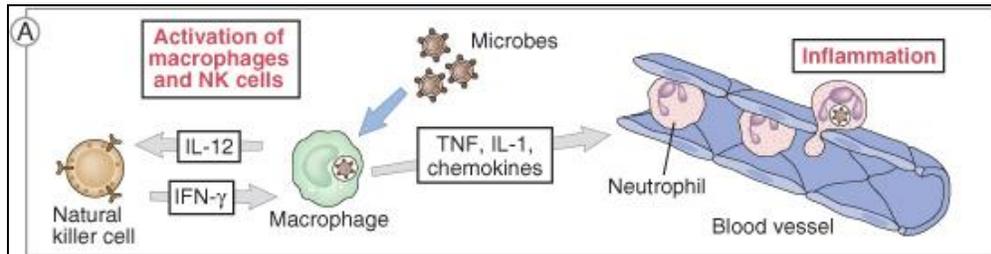
Antagonismo



Cytokine imbalance during inflammation

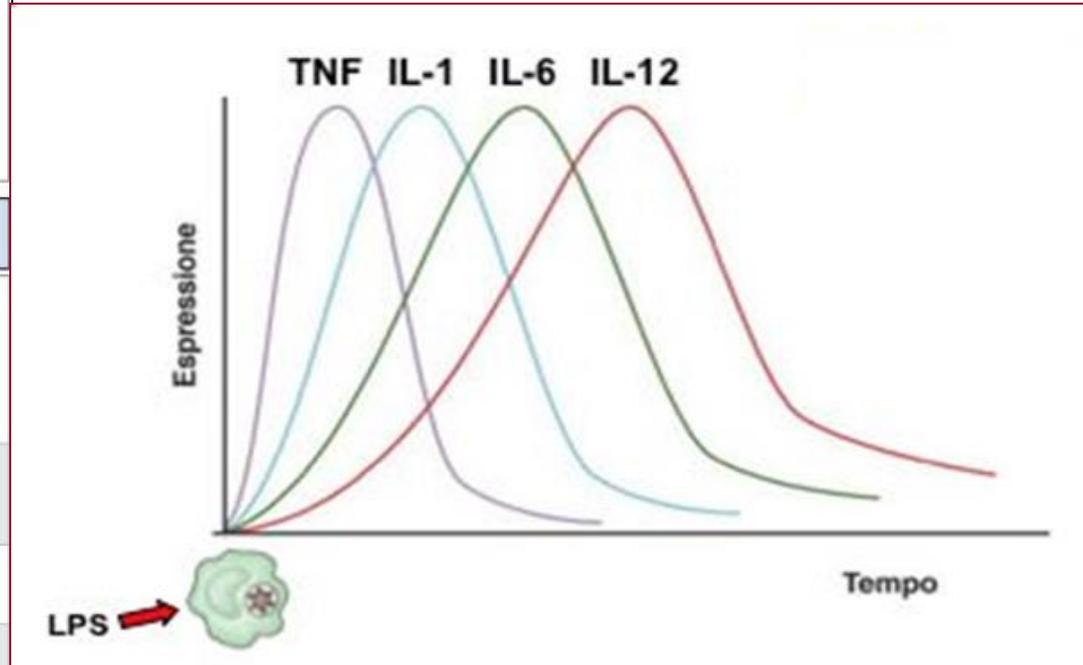


LE CITOCHINE INFIAMMATORIE

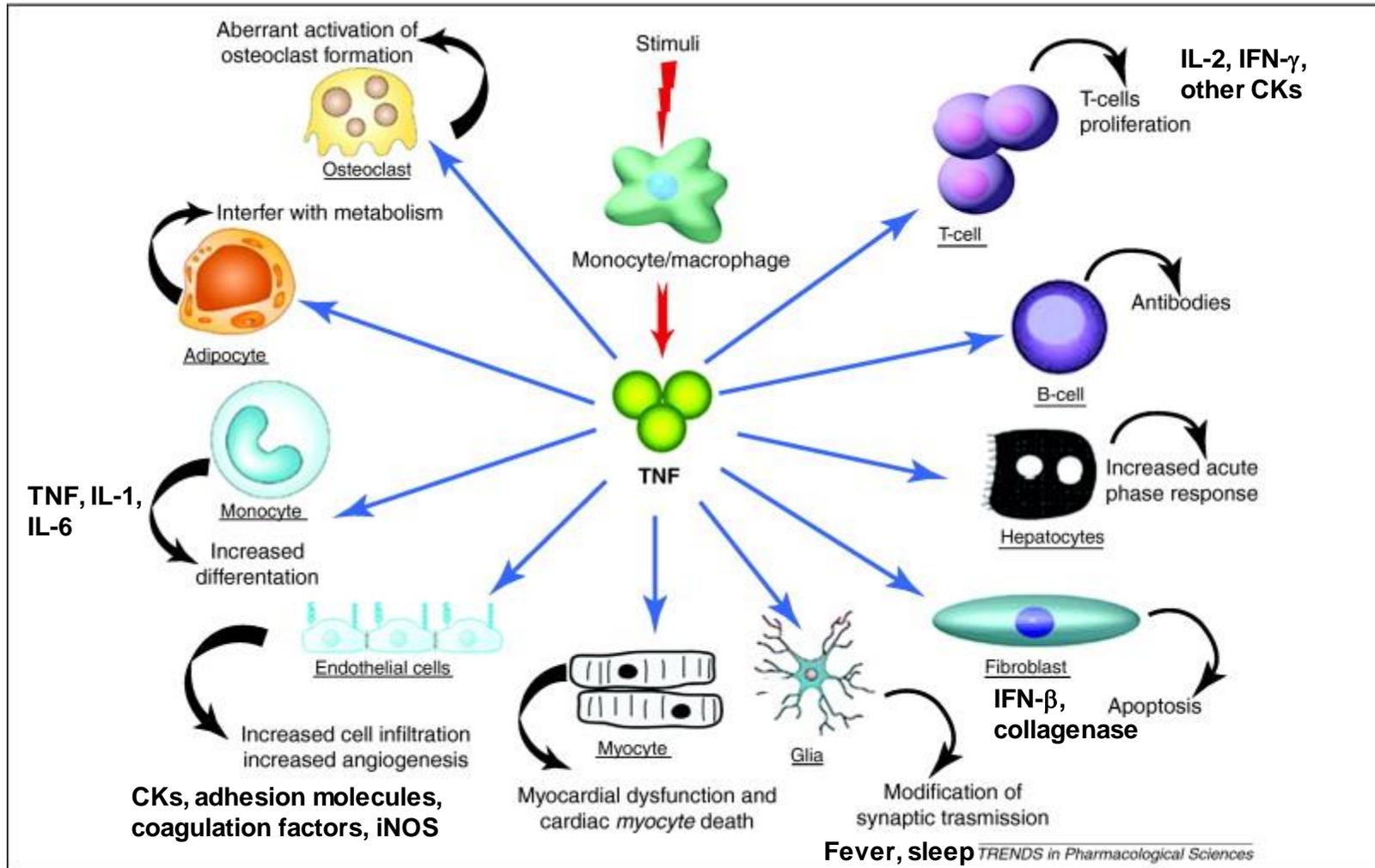


B

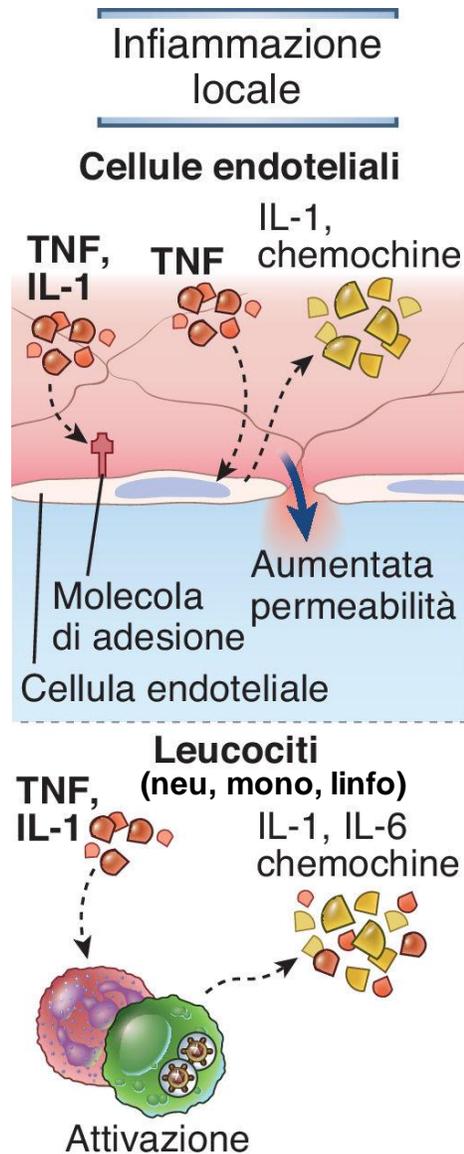
| Cytokine | Principal cell source(s) | Principal cellular targets and biologic effects |
|---|---|---|
| Tumor necrosis factor (TNF) | Macrophages, T cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis |
| Interleukin (IL-1) | Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins |
| Chemokines | Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets | Leukocytes: chemotaxis, activation |
| Interleukin-12 (IL-12) | Macrophages, dendritic cells | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation |
| Interferon- γ (IFN- γ) | NK cells, T lymphocytes | Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses |
| Type I IFNs (IFN- α , IFN- β) | IFN- α : Macrophages IFN- β : Fibroblasts | All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation |
| Interleukin-10 (IL-10) | Macrophages, T cells (mainly T _H 2) | Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules |
| Interleukin-6 (IL-6) | Macrophages, endothelial cells, T cells | Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells |
| Interleukin-15 (IL-15) | Macrophages, others | NK cells: proliferation T cells: proliferation |
| Interleukin-18 (IL-18) | Macrophages | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis |



Many cells = many functions



Le funzioni principali del TNF



1. Induzione dell'espressione di E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1 sull'endotelio vascolare e sulle venule postcapillari.

2. Stimolazione della produzione di CCL2 (MCP-1) e CXCL1 (GRO α), che stimolano la migrazione di monociti e neutrofili e l'aumento dell'affinità delle integrine.



Aumento dell'adesione di neutrofili e monociti alle cellule endoteliali e transmigrazione attraverso la parte dei vasi.

Aumento dell'infiltrato infiammatorio.

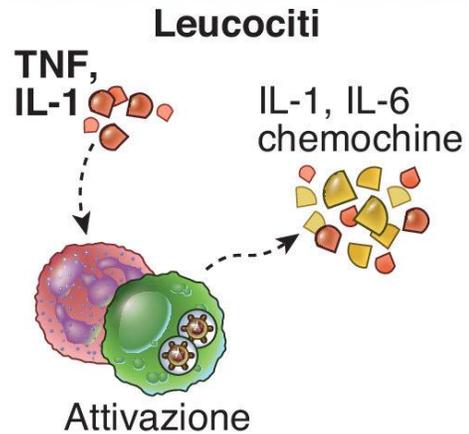
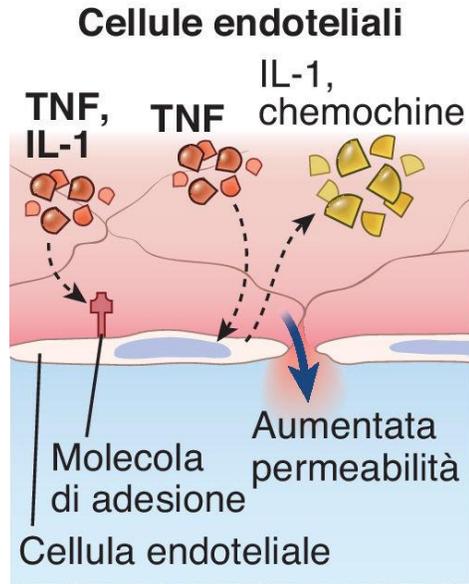
Sviluppo di una adeguata risposta locale al patogeno

(oppure sviluppo di patologie croniche infiammatorie – es., artrite reumatoide)

Le funzioni principali del TNF

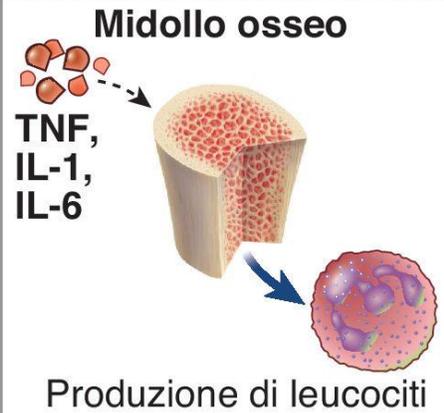
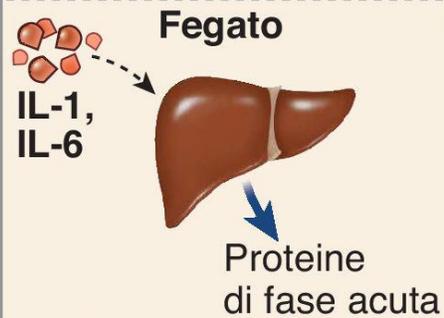
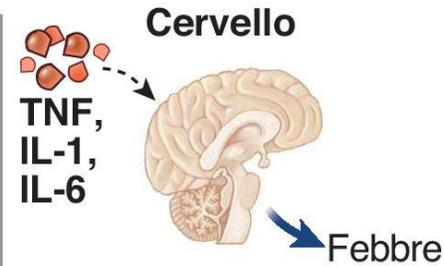
Quantità basse
(conc. plasmatica $<10^{-9}$)

Inflammazone locale



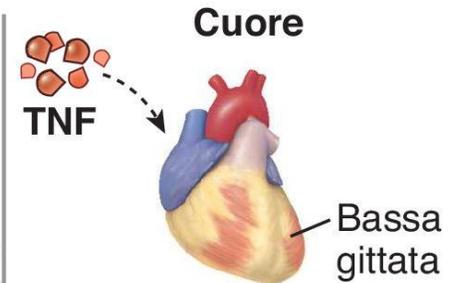
Quantità moderate

Effetti sistemici protettivi

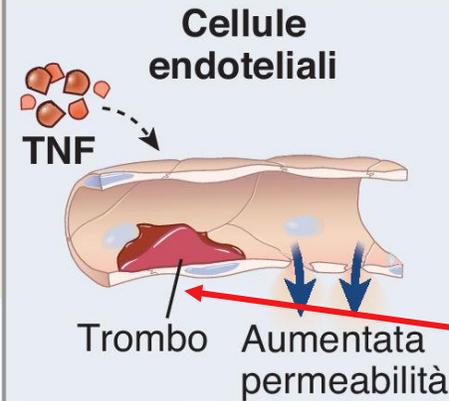


Quantità elevate
(conc. plasmatica $>10^{-7}$)

Effetti sistemici patologici

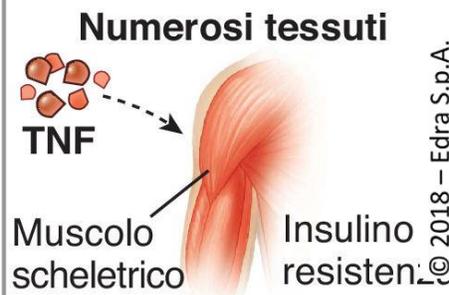


INIBIZIONE CONTRAZIONE CELLULE DEL MIOCARDIO,
vasodilatazione, caduta della pressione arteriosa, shock.



TROMBOSI INTRAVASCOLARE: TNF favorisce la coagulazione (stimola la sintesi del fattore tissutale da parte dell'endotelio -che induce la formazione della trombina a partire da pro-trombina- e inibisce la coagulazione stimolando trombomodulina. Trombi favoriti anche dall'accumulo e attivazione dei neutrofili.

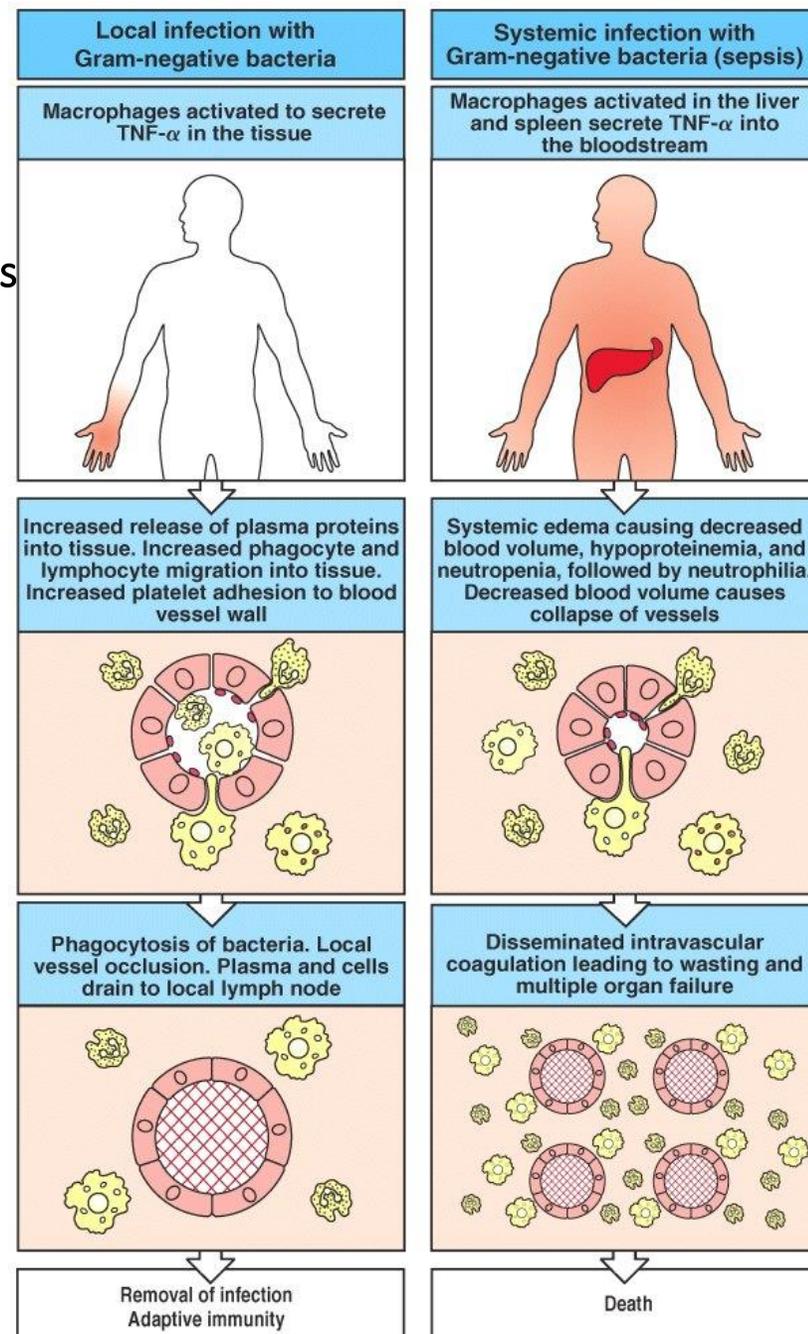
Da qui il nome!



IPOGLICEMIA: gravi disturbi metabolici (es., eccessivo uso di glucosio da parte del tessuto muscolare e incapacità di ripristinare i normali livelli).

CACHESSIA: perdita pronunciata di peso, dovuta a perdita dell'appetito indotta da TNF e da inibizione di enzimi che mobilizzano gli acidi grassi, e che quindi non possono essere utilizzati dai tessuti.

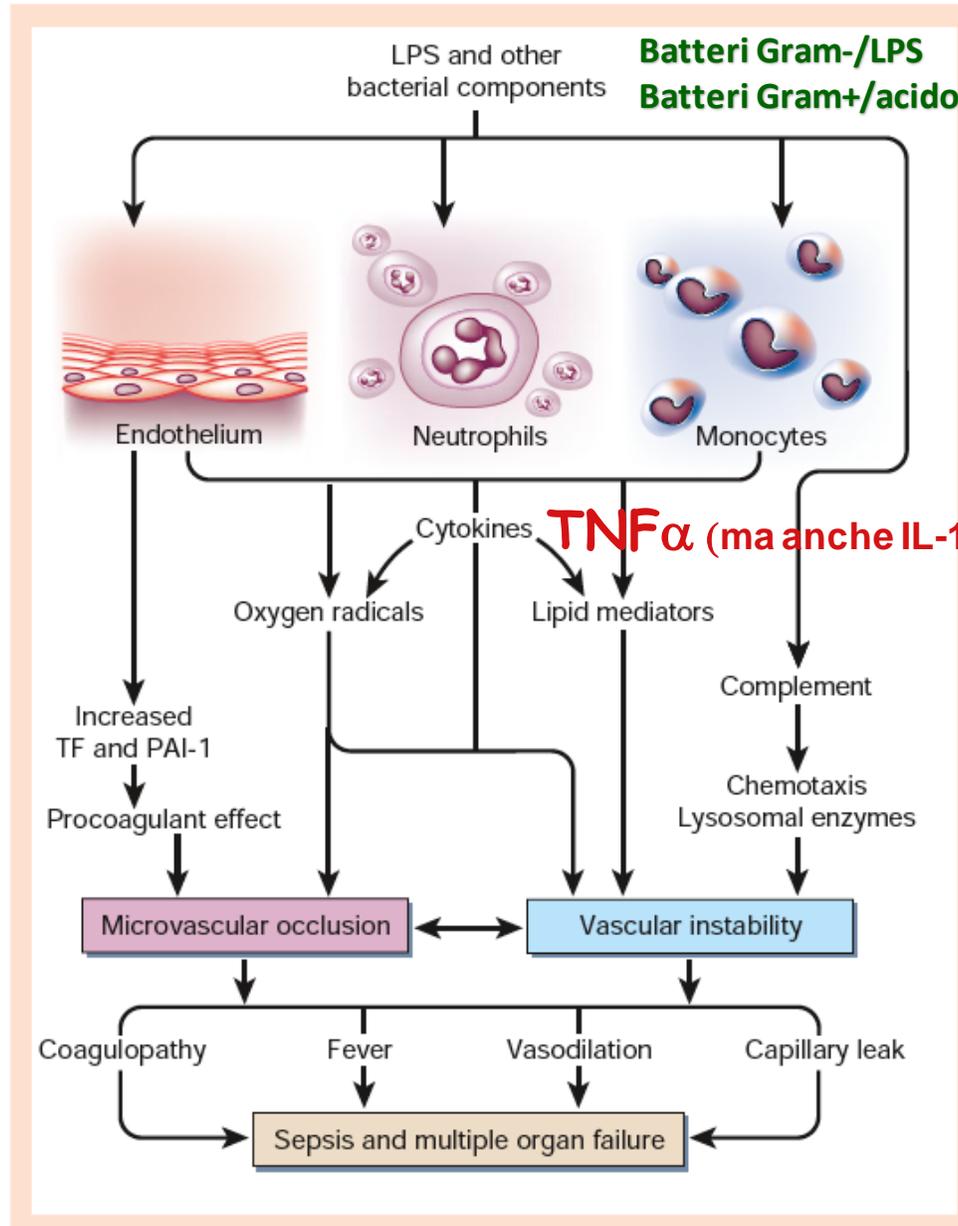
Locally, TNF- α can cause inflammation (most TNF is from macrophages)



Chronic systemic TNF (sometimes associated with cancer, AIDS and other diseases) can lead to cachexia

Systemically, high doses of TNF- α can cause septic shock and death

Lo shock settico



↓
Ridondanza
(antagonisti TNF: no effetto)

Lo shock settico: istologia

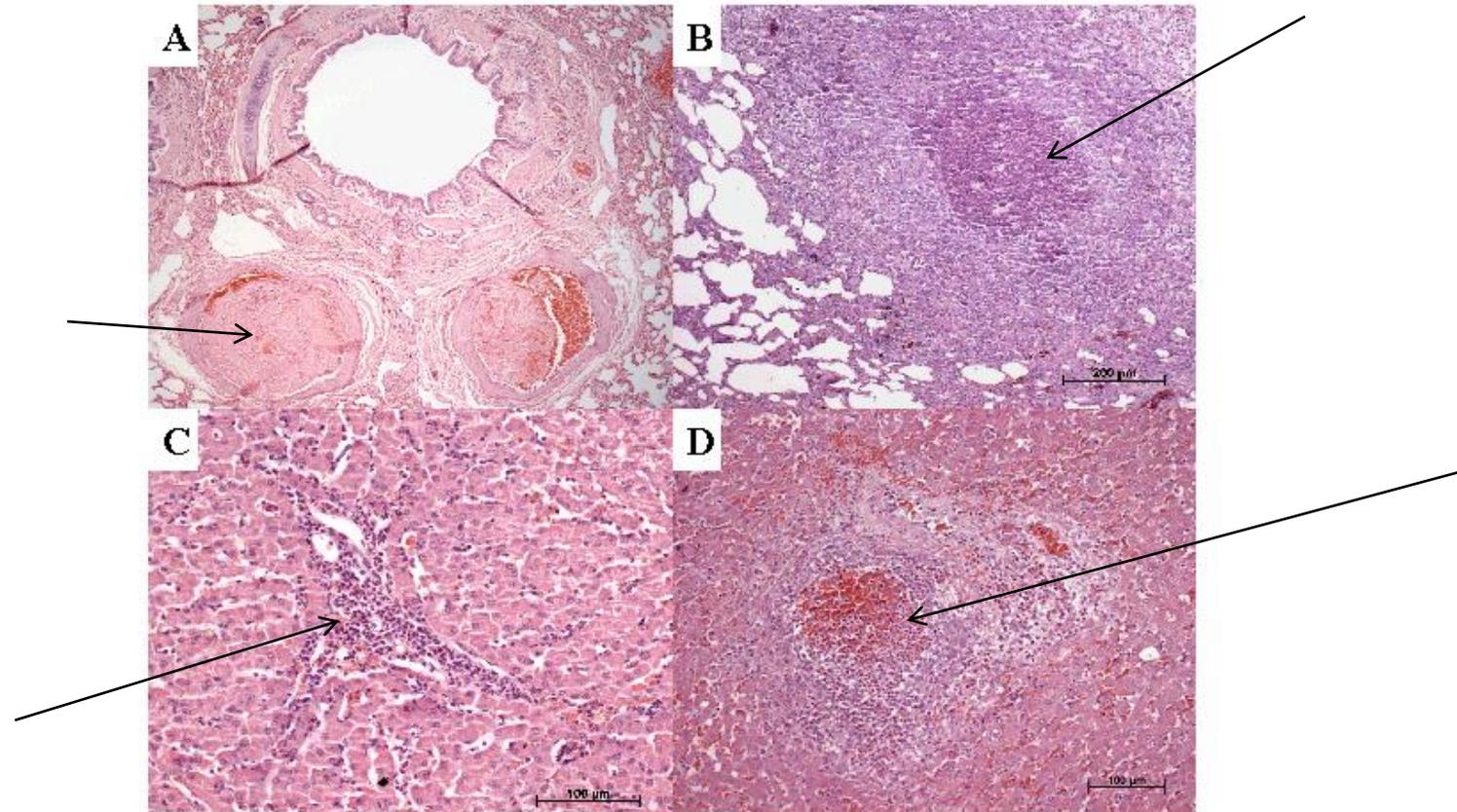


FIGURE 2 - Histological examination of the lung (A and B) and liver (C and D) in experimental model of septic shock induced by lethal intravenous dose of live *E. coli* in dogs. A shows two recent fibrin thrombus in a pulmonary small vessels. B demonstrates intense inflammatory process in pulmonary parenchyma forming a microabscess. Liver parenchyma and portal triad display an intense mixed inflammatory infiltration (C). Microabscess in liver parenchyma (D). From Garrido AG²⁰.

Ruolo del TNF- α nelle malattie

Autoimmune diseases



Ankylosing spondylitis
Multiple sclerosis
Eczema
Hidradenitis suppurativa



Inflammatory bowel disease
Atopic dermatitis
Rheumatoid arthritis



Psoriasis
Sarcoidosis
Scleroderma
Systemic lupus erythematosus

Cardiovascular diseases



Atherosclerosis
Myocardial infarction

Neurologic diseases

Alzheimer's disease
Epilepsy
Bipolar disorder
Parkinson's disease
Depression



Osteoporosis



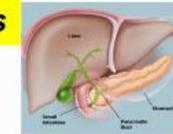
Cancer



Non-alcoholic fatty liver disease

Metabolic diseases

Obesity
Diabetes, type 2



Pulmonary diseases

Asthma
Chronic obstructive pulmonary disease



Immune-Mediated Inflammatory Disease

- A group of conditions that
 - Share common inflammatory pathways
 - Have unknown etiologies
 - Are a result of dysregulation of the immune response leading to inflammation

Gli antagonisti del TNF nella clinica

Immune-Mediated Inflammatory Disease (cont'd)

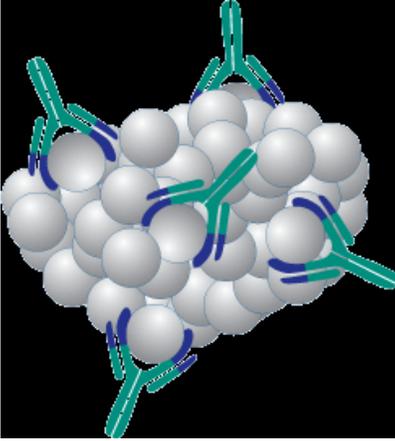
- Rheumatoid Arthritis
- Ankylosing Spondylitis
- Crohn's Disease
- Psoriasis
- Psoriatic Arthritis
- Uveitis etc

How are they treated?



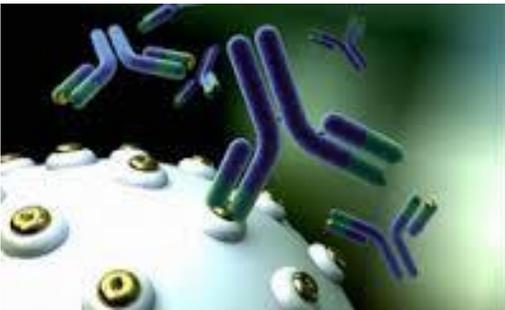
Mediated in part by common cellular and molecular pathways



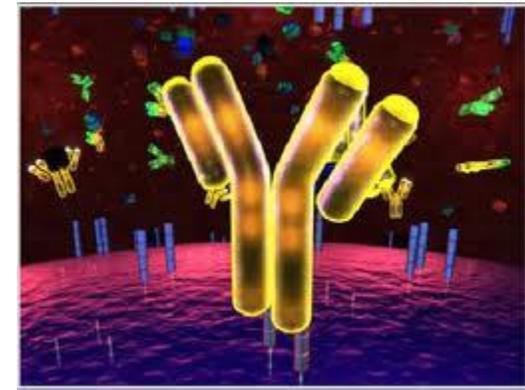


Gli anticorpi monoclonali: come sfruttare un prodotto del sistema immunitario

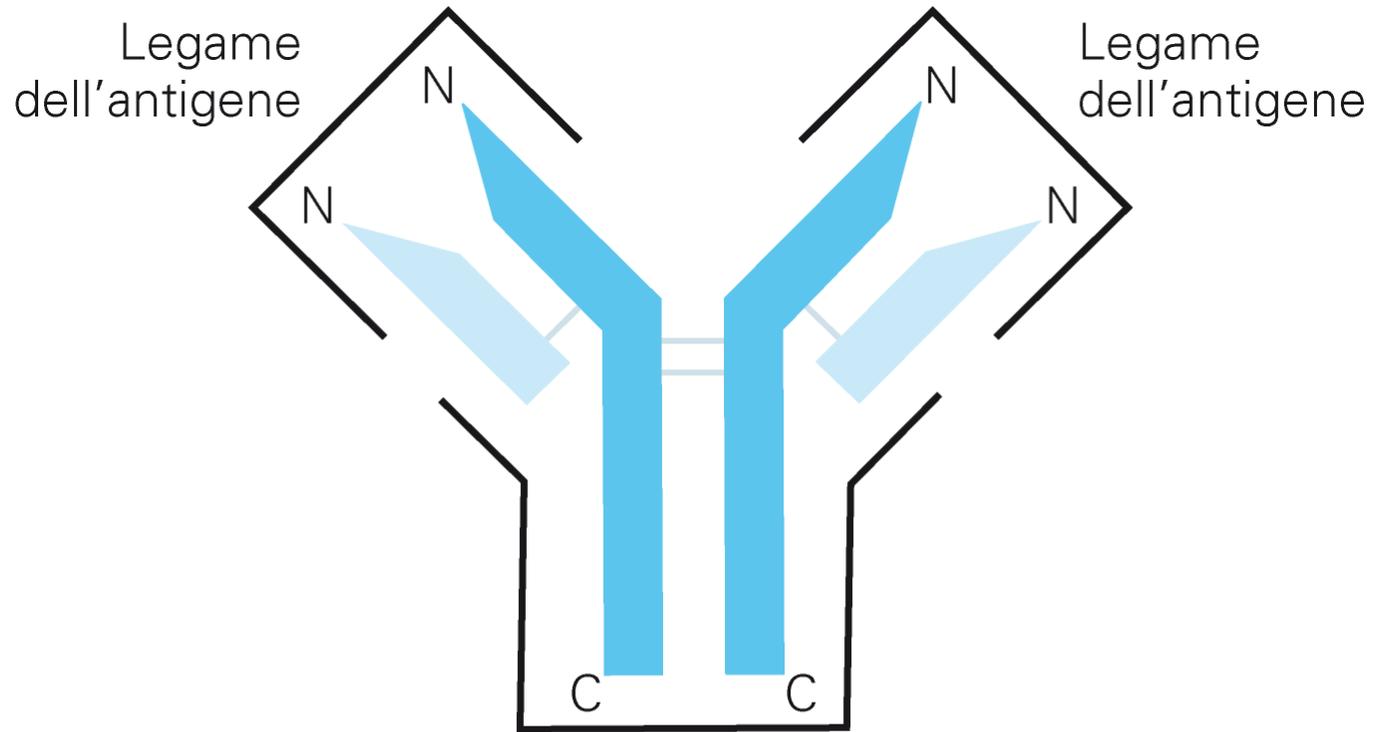
contro una molecola di superficie



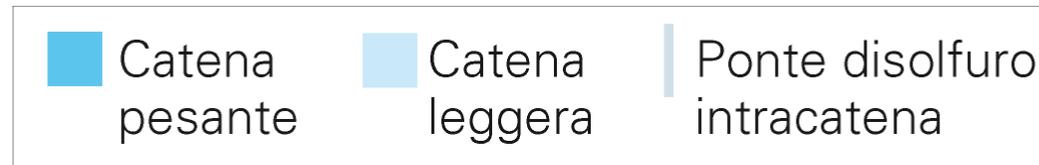
contro una molecola solubile



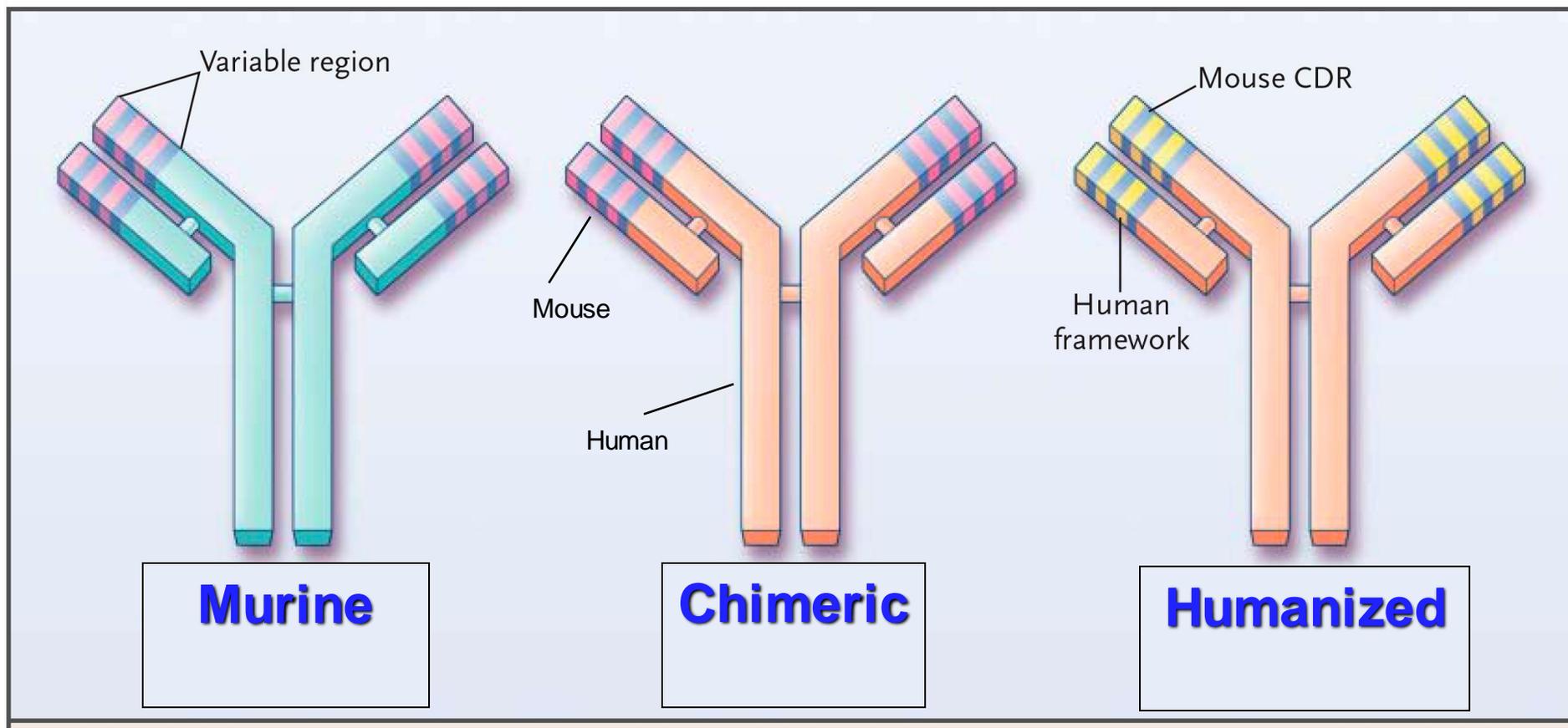
Gli anticorpi monoclonali



Funzione effettrice dell'anticorpo



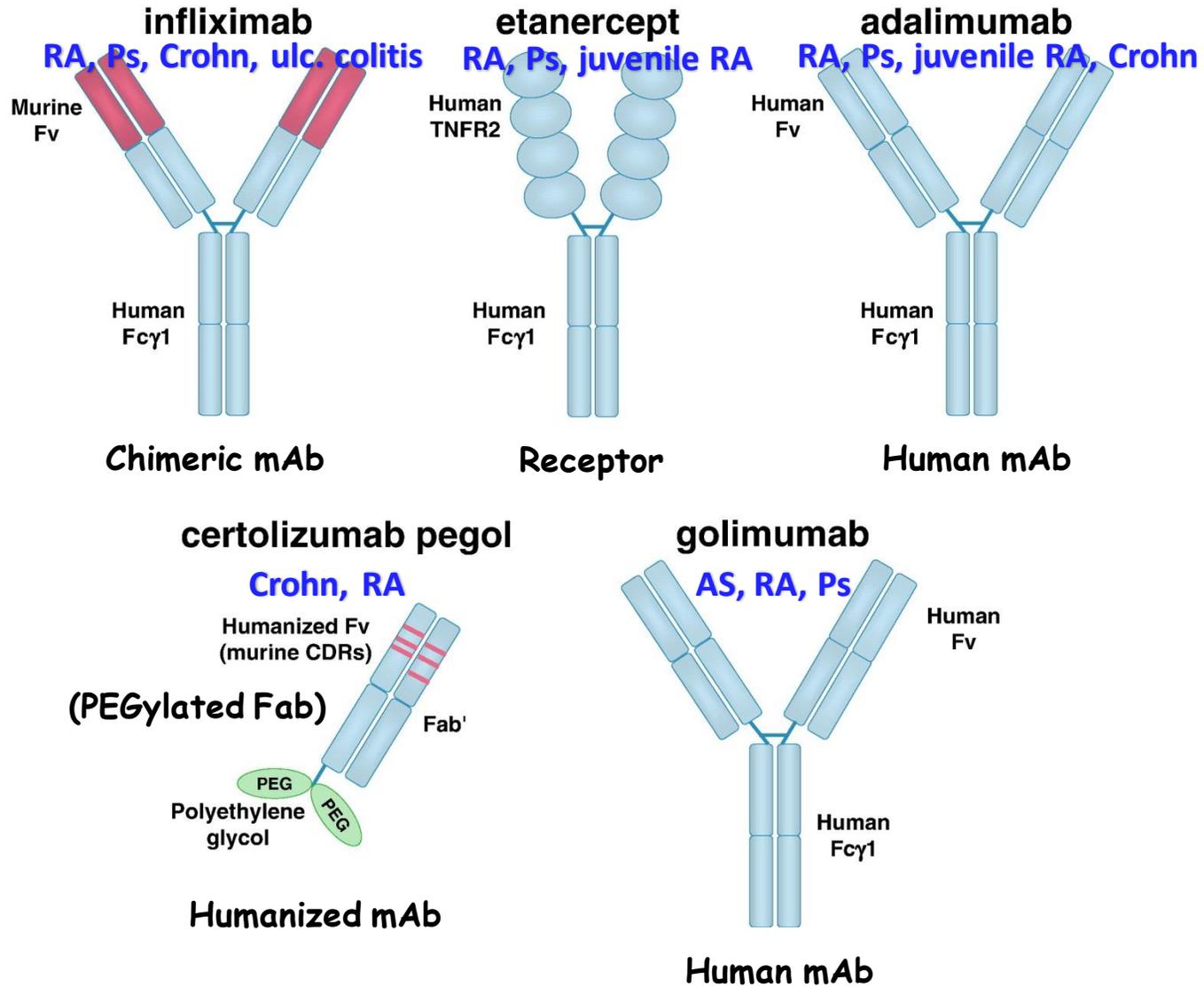
Three types of monoclonal antibodies now in use in the clinic



...I SUFFISSI

- ...mab:** anticorpo monoclonale (Monoclonal AntiBody)
- ...ximab:** anticorpo chimerico (uomo+topo)
- ...zumab:** anticorpo umanizzato
- ...mumab:** anticorpo umano («fully human»)
- ...cept:** molecola di fusione/recettore solubile
- ...ra:** antagonista del recettore («fully human»)

(Alcuni) Antagonisti del TNF



Psoriasis activity in an etanercept-treated patient at baseline (A, Psoriasis Area and Severity Index [PASI] = 18.7), at 12 weeks (B, 59% improvement in PASI), and at 24 weeks (C, 86% improvement in PASI)



Time 0



12 weeks



24 weeks



Patient at presentation, prior to treatment, showing widespread patches of erythema with overlying pustules affecting 90% of his body surface.



Patient after 4 weeks of treatment with etanercept, 50 mg subcutaneously per week, showing complete resolution of the skin lesions.

**TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB,
A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT**

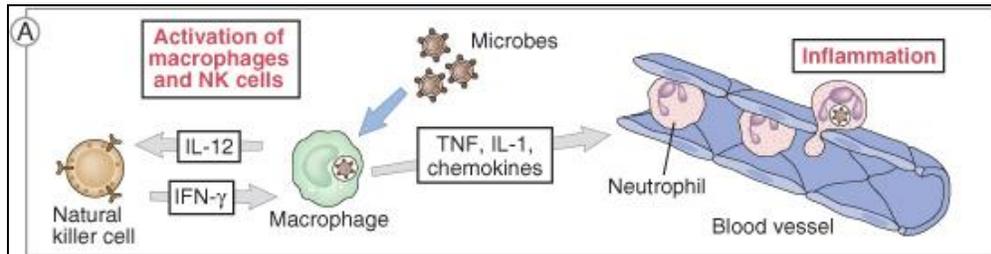
JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D., JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

From the Pulmonary Center, Department of Medicine (J. Keane, E.M.-L.), and the Pathology Department (J. Kasznica), Boston University School of Medicine, Boston; and the Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Biostatistics and Epidemiology, Division of Epidemiology (S.G., R.P.W., M.M.B.), and Office of Therapeutics Research and Review (W.D.S., J.N.S.), Food and Drug Administration, Rockville, Md.

RESULTS: There were 70 reported cases of tuberculosis after treatment with infliximab, for a median of 12 weeks. In 48 patients, tuberculosis developed after three or fewer infusions. Of the 70 reports, 64 were from countries with a low incidence of tuberculosis. The reported frequency of tuberculosis in association with infliximab therapy was much higher than the reported frequency of other opportunistic infections associated with this drug.

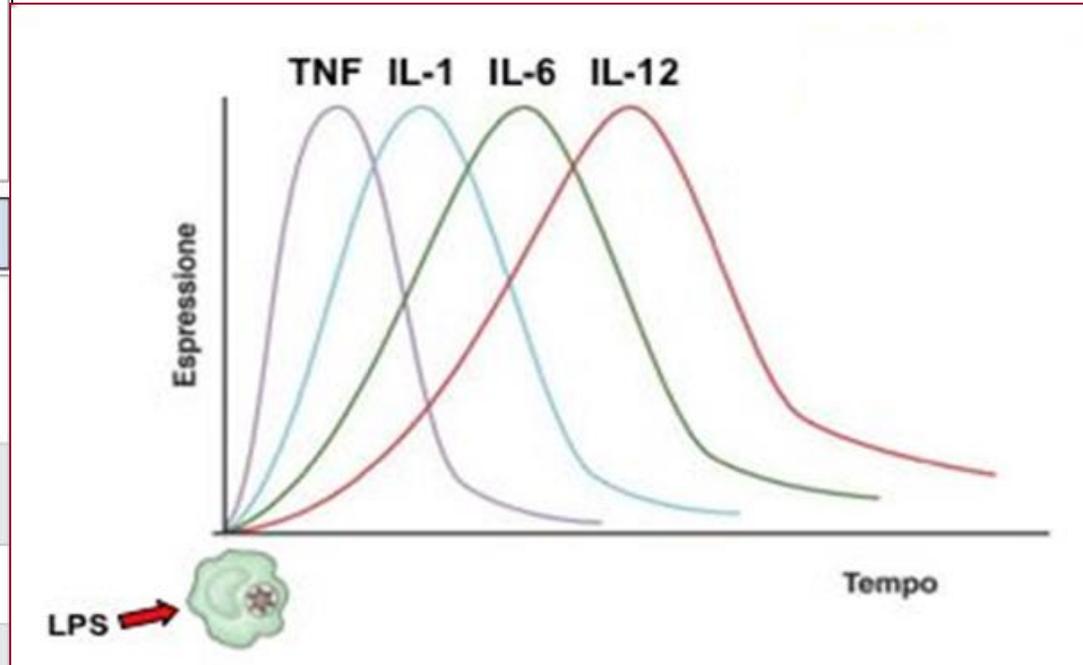
CONCLUSIONS: Active tuberculosis may develop soon after the initiation of treatment with infliximab. Before prescribing the drug, physicians should screen patients for latent tuberculosis infection or disease.

LE CITOCHINE INFIAMMATORIE

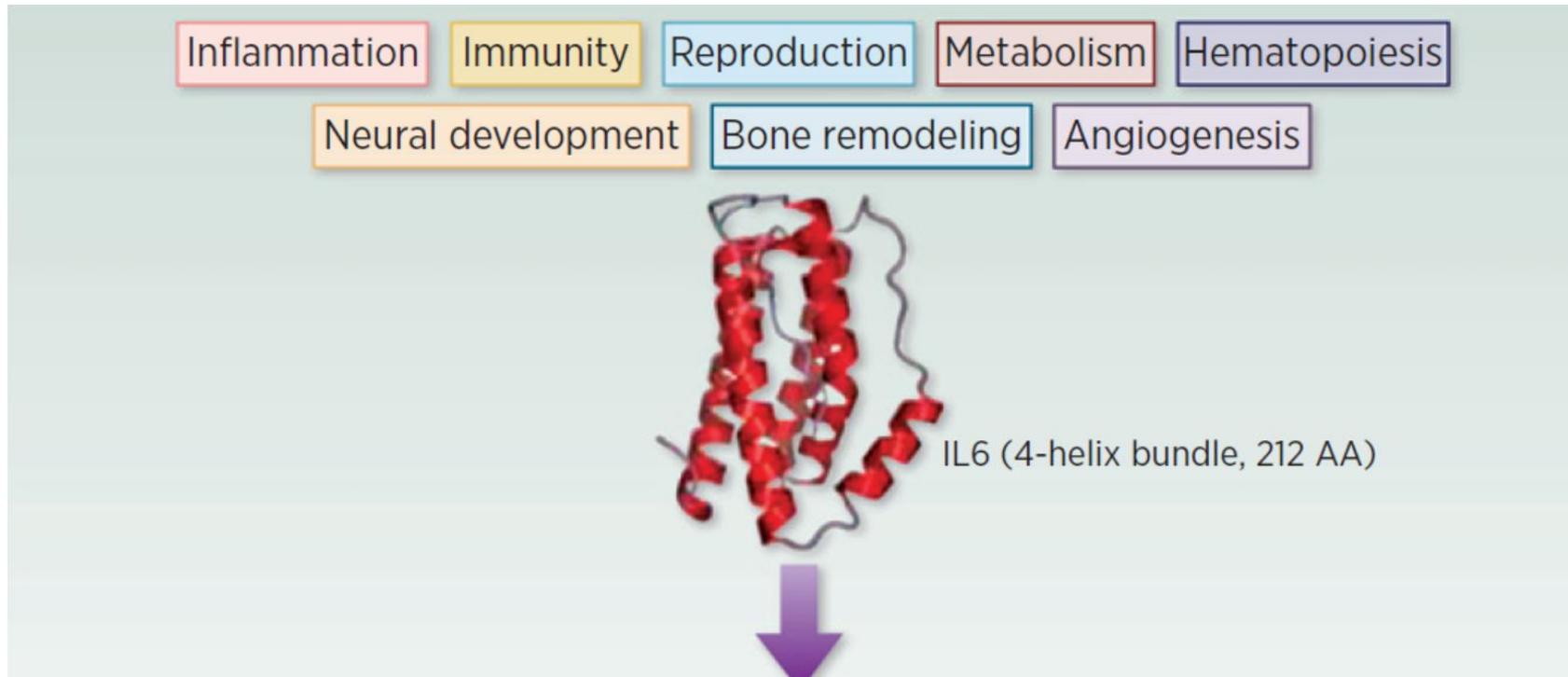


B

| Cytokine | Principal cell source(s) | Principal cellular targets and biologic effects |
|---|---|---|
| Tumor necrosis factor (TNF) | Macrophages, T cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis |
| Interleukin (IL-1) | Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins |
| Chemokines | Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets | Leukocytes: chemotaxis, activation |
| Interleukin-12 (IL-12) | Macrophages, dendritic cells | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation |
| Interferon- γ (IFN- γ) | NK cells, T lymphocytes | Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses |
| Type I IFNs (IFN- α , IFN- β) | IFN- α : Macrophages IFN- β : Fibroblasts | All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation |
| Interleukin-10 (IL-10) | Macrophages, T cells (mainly T _H 2) | Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules |
| Interleukin-6 (IL-6) | Macrophages, endothelial cells, T cells | Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells |
| Interleukin-15 (IL-15) | Macrophages, others | NK cells: proliferation T cells: proliferation |
| Interleukin-18 (IL-18) | Macrophages | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis |



L'IL-6 è una citochina pleiotropa



B lymphocytes: plasma cell differentiation, survival/proliferation factor for multiple myeloma

Megakaryocytes: differentiation

Adipocytes: lipolysis

Osteoclasts: Cox-2, Wnt, NF- κ B, RANK

T lymphocytes: in association with TGF β differentiation of TH17 and IL27 inhibition of Treg

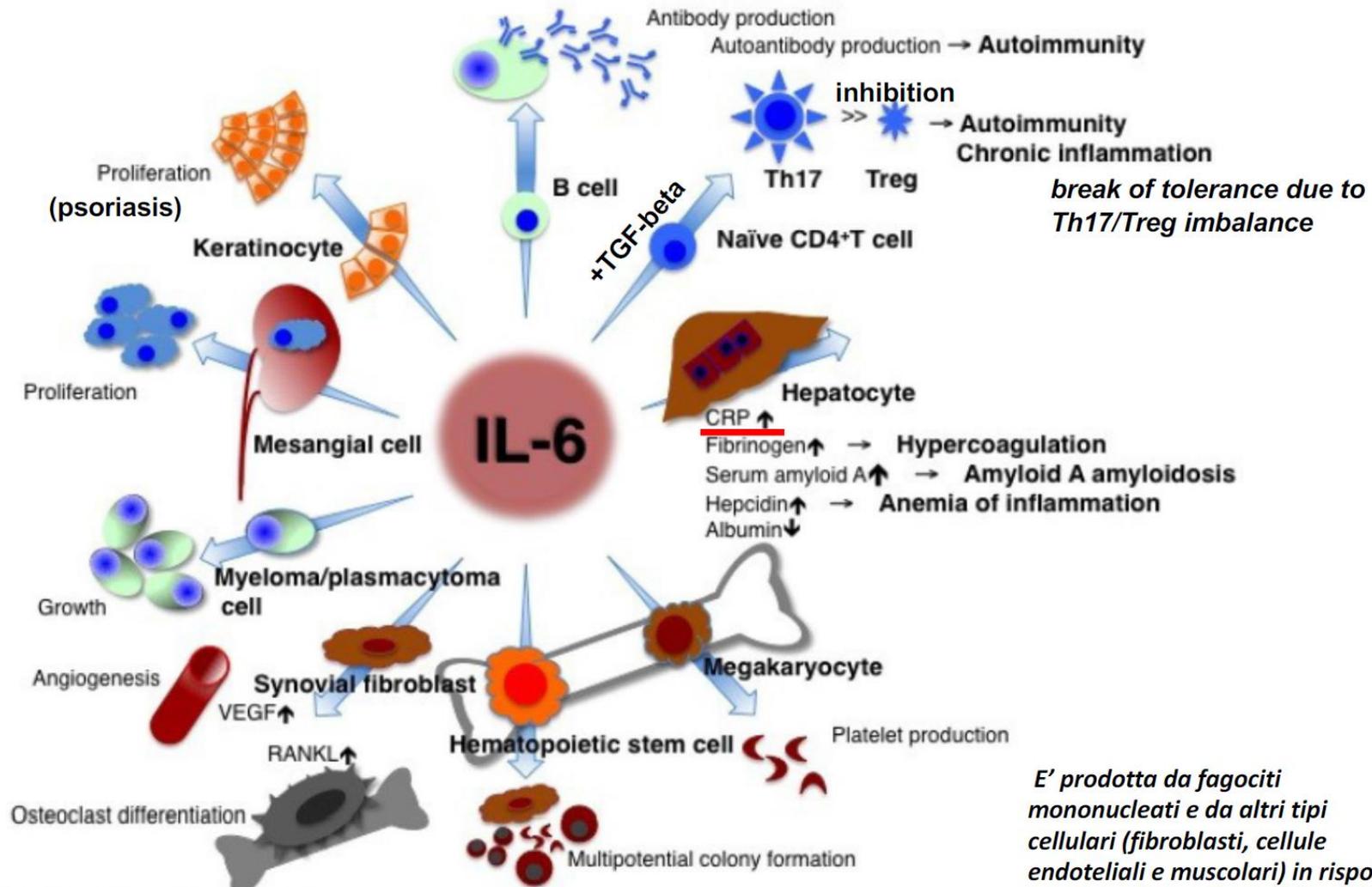
Cardiac stem cells: cell survival

Neural stem cells: astrocyte differentiation

IL-6

- **Prodotta da fagociti mononucleati e da altri tipi cellulari (fibroblasti, cellule endoteliali) in risposta a diversi patogeni e citochine (IL-1, TNF).**
- **Stimola la produzione di proteine della fase acuta da parte degli epatociti.**
- **Stimola la crescita e differenziazione dei neutrofili e delle piastrine dai progenitori midollari.**
- **Stimola la crescita e differenziazione in plasmacellule dei linfociti B.**

**IL-6 is a pleiotropic cytokine
(but its persistent and dysregulated production causes the onset and development of various autoimmune and chronic inflammatory diseases)**

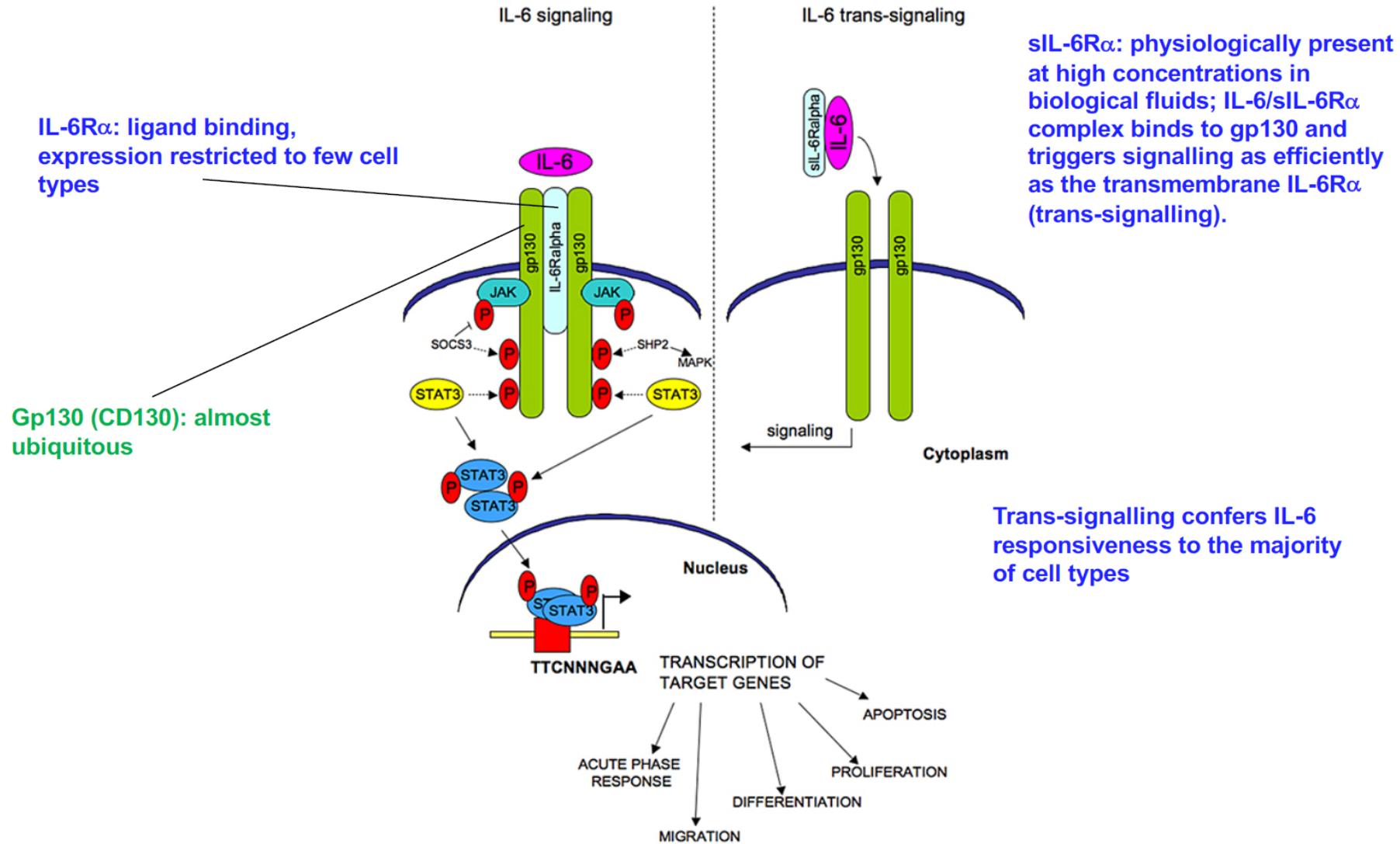


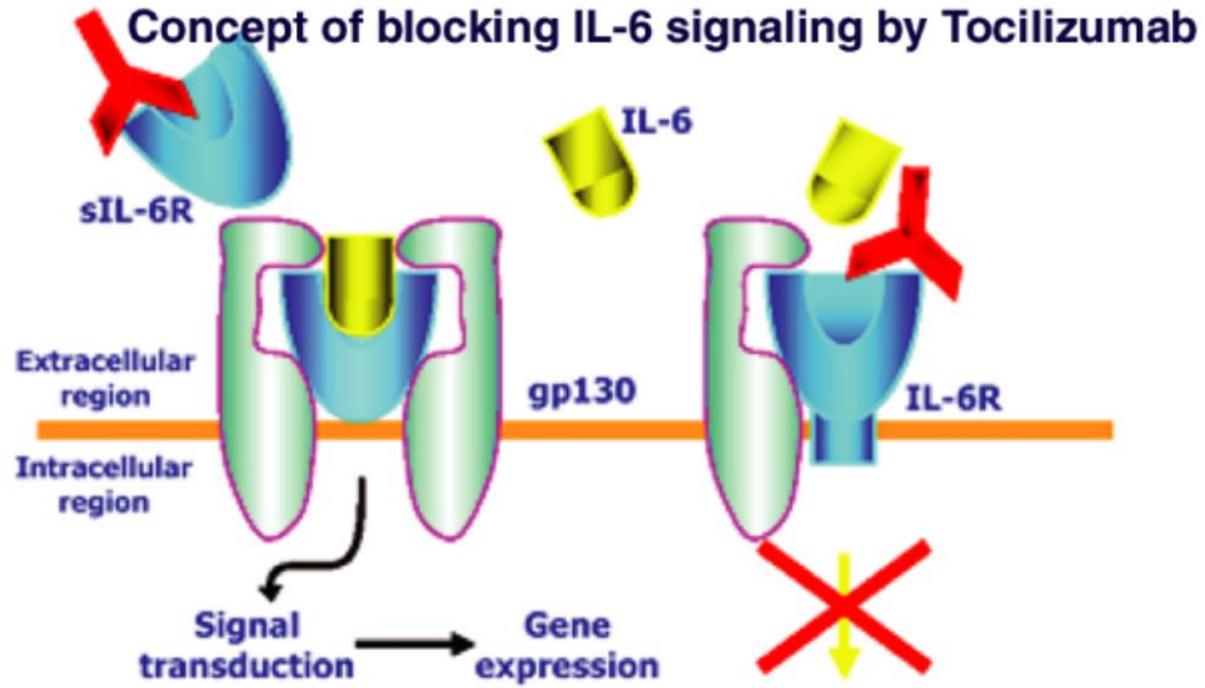
break of tolerance due to Th17/Treg imbalance

(bone resorption; osteoporosis)

E' prodotta da fagociti mononucleati e da altri tipi cellulari (fibroblasti, cellule endoteliali e muscolari) in risposta a diversi patogeni e citochine (IL-1, TNF).

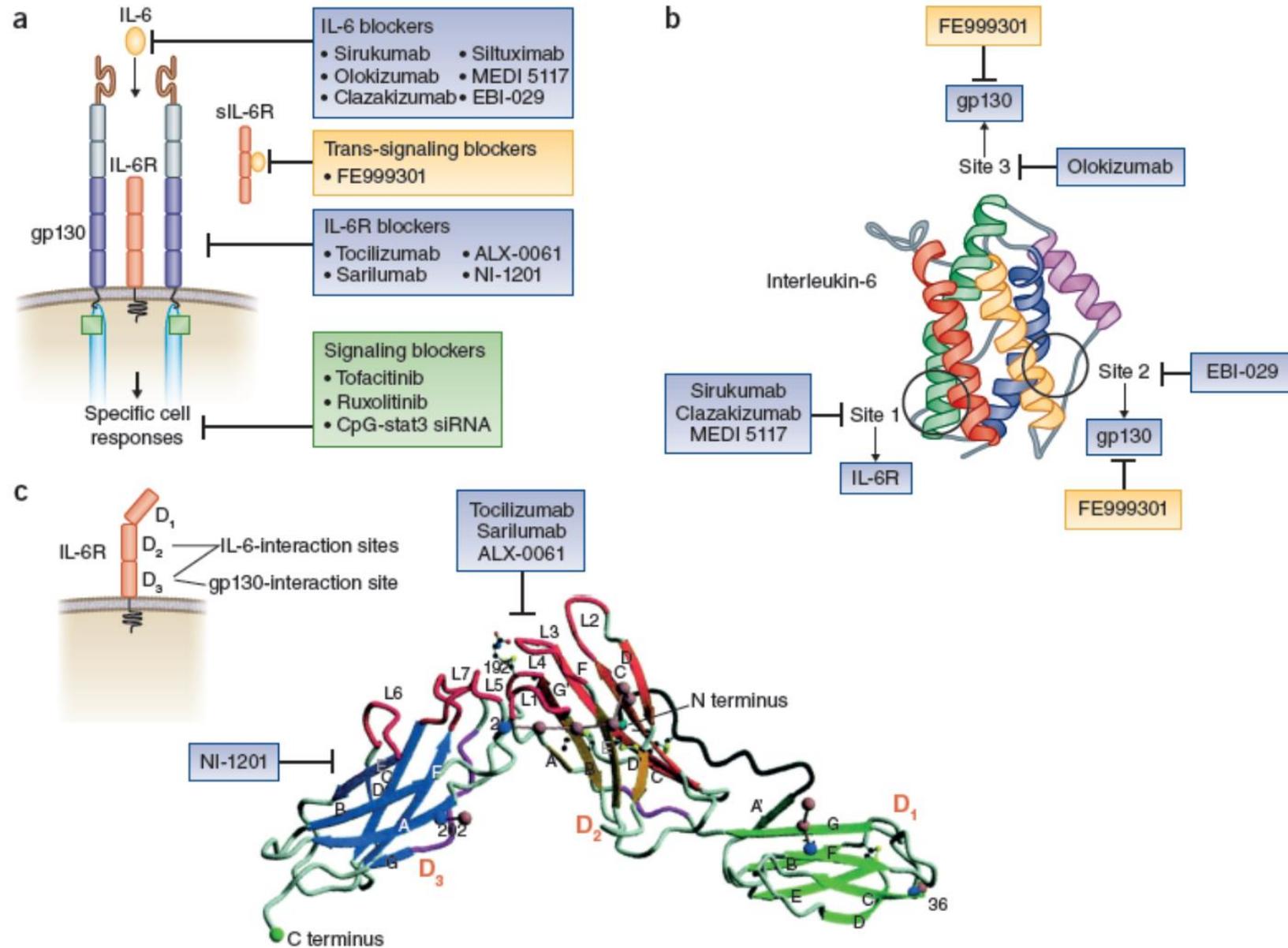
The IL-6 receptor and gp130: classic signalling and trans-signalling



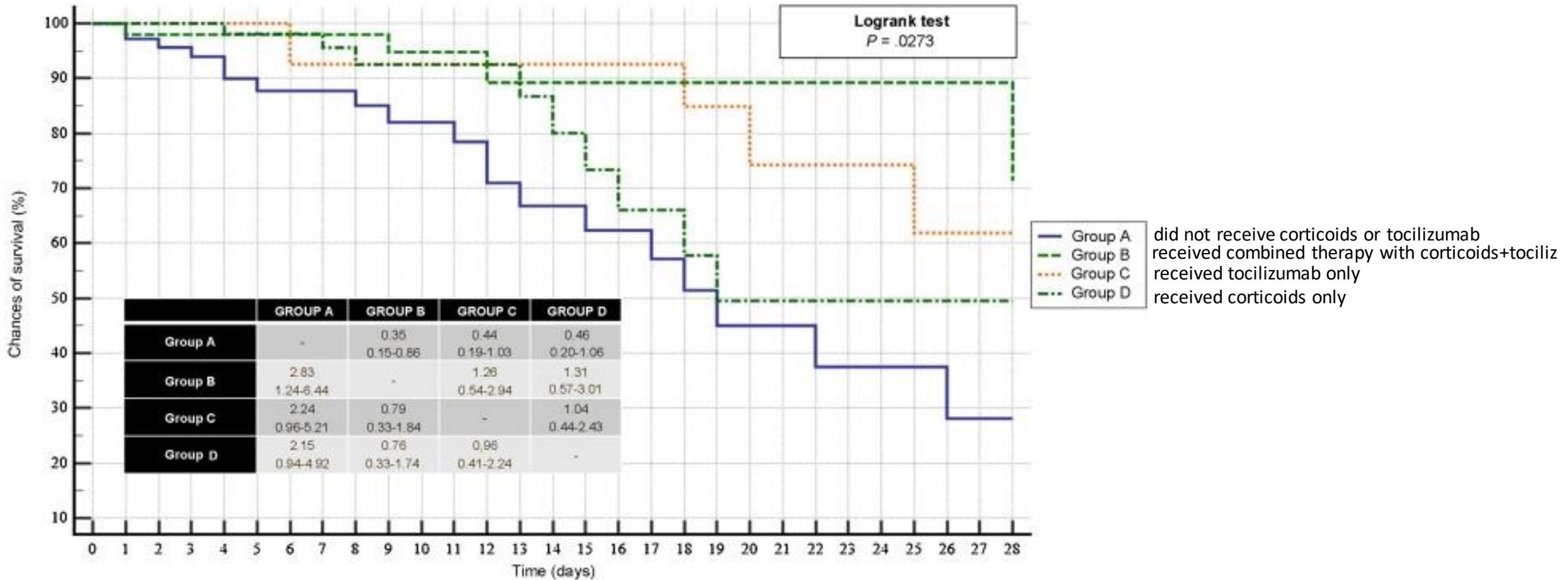


Tocilizumab binds both IL-6R and sIL-6R α with the same high affinity, thus preventing the formation of both the IL-6/IL-6R α and the IL-6/sIL-6R α complexes.

Therapeutic targeting of IL-6 and its receptor



Tocilizumab in COVID-19 patients



Survival analysis (Kaplan–Meier) regarding the 28-day survival in the 4 groups established.

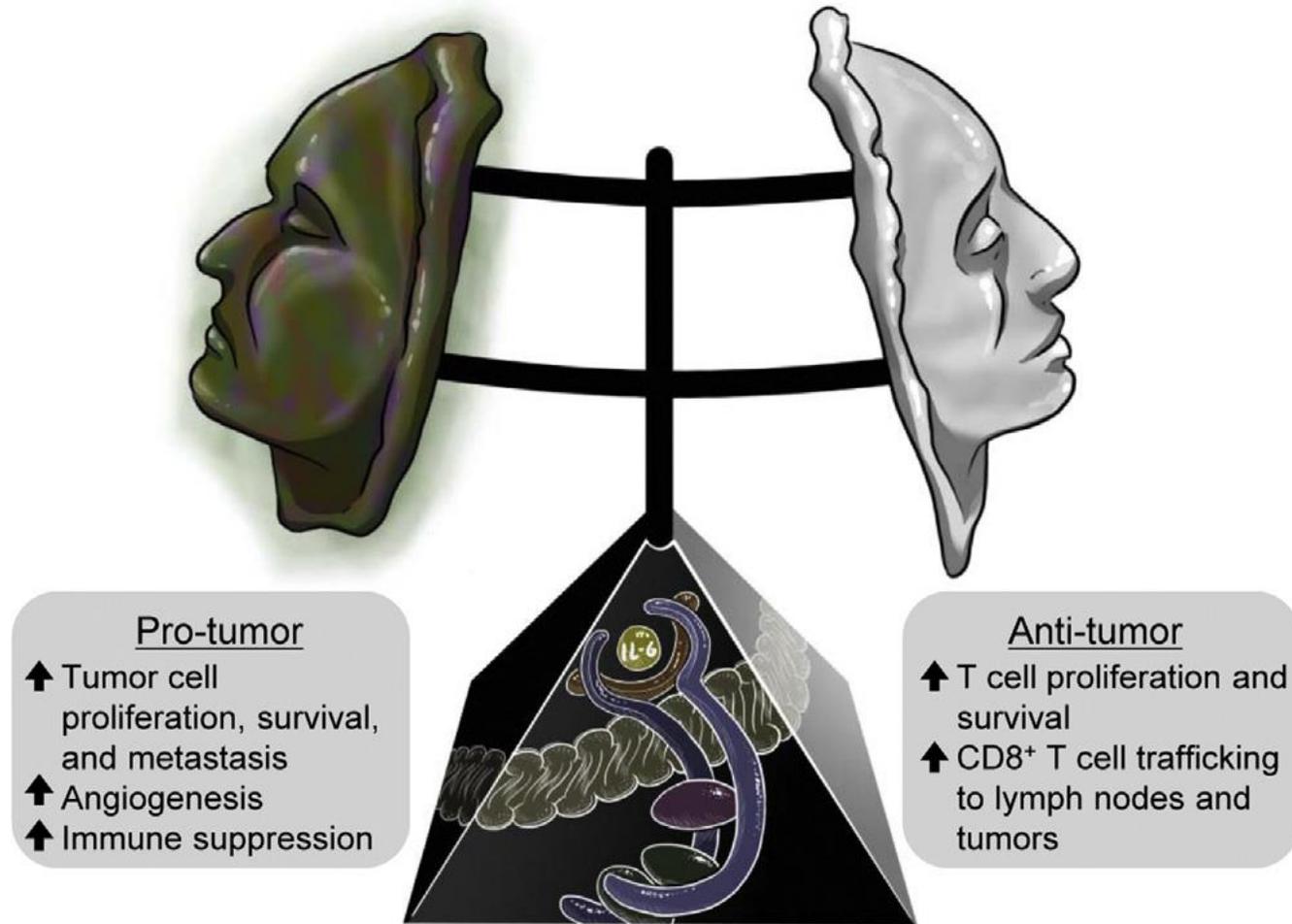
IL-6 nella clinica...

Table 2. Major Examples of Therapeutics for IL-6 Family Cytokines and Receptors

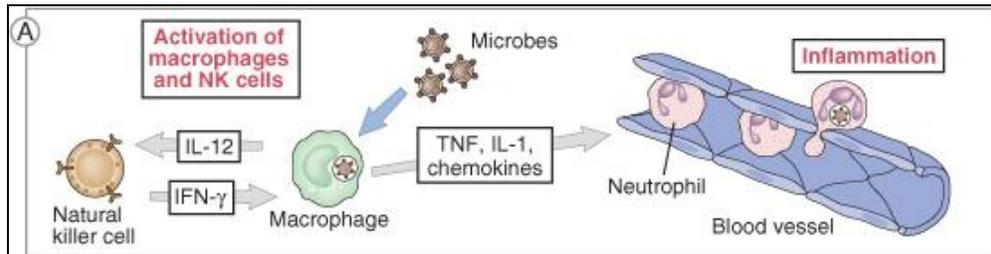
| Targets | Therapeutics | Disease indications |
|--------------------|--|---|
| IL-6 | siltuximab ^a (anti-IL-6) | multicentric Castleman's disease |
| | clazakizumab (anti-IL-6) | antibody-mediated rejection of kidney graft, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, etc. |
| | olokizumab (anti-IL-6) | rheumatoid arthritis |
| IL-11 | oprelvekin ^a (recombinant IL-11) | severe thrombocytopenia |
| OSM | GSK2330811 (anti-OSM) | systemic sclerosis |
| CNTF | NT-501 (CNTF implant) | macular telangiectasia type 2 |
| gp130 | olamkicept (soluble gp130-Fc) | inflammatory bowel diseases |
| IL-6R α | tocilizumab ^a (anti-IL-6R α) | Castleman's disease, rheumatoid arthritis, systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis, giant cell and Takayasu arteritis, cytokine release syndrome (chimera antigen-receptor T cell therapy) |
| | sarilumab ^a (anti-IL-6R α) | rheumatoid arthritis |
| IL-11R α | BMTP-11 (IL-11R α -targeted proapoptotic agent) | cancer |
| Cytokine receptors | tofacitinib, ^a baricitinib, ^a etc. (JAK inhibitor) | rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, psoriasis, etc. |

^aApproved drugs.

E nei tumori...

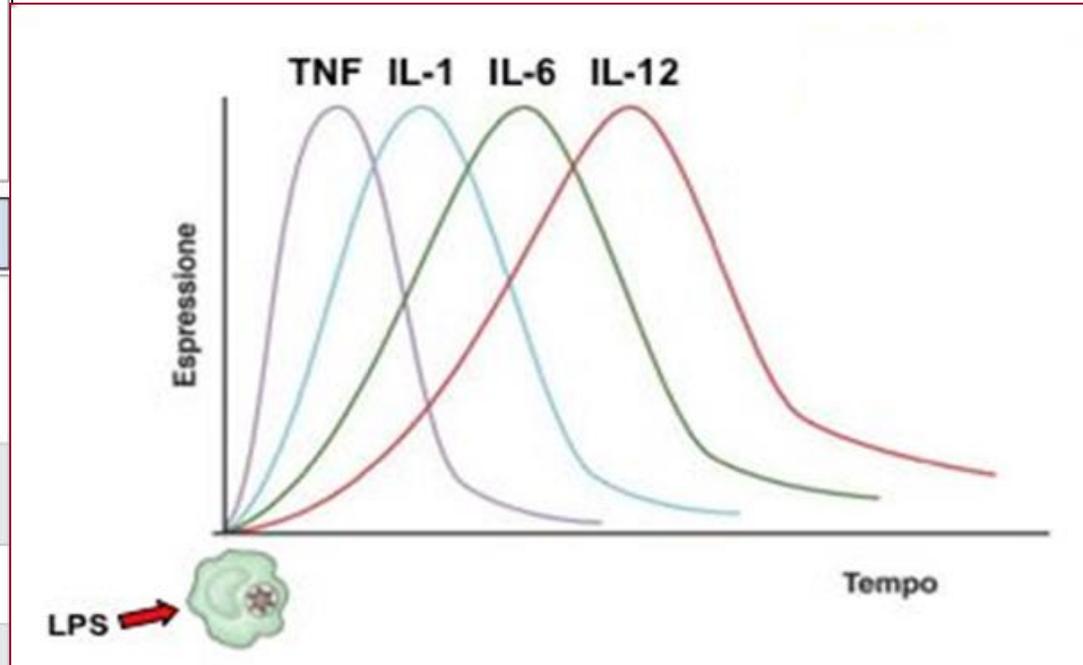


LE CITOCHINE INFIAMMATORIE



B

| Cytokine | Principal cell source(s) | Principal cellular targets and biologic effects |
|---|---|---|
| Tumor necrosis factor (TNF) | Macrophages, T cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis |
| Interleukin (IL-1) | Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins |
| Chemokines | Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets | Leukocytes: chemotaxis, activation |
| Interleukin-12 (IL-12) | Macrophages, dendritic cells | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation |
| Interferon- γ (IFN- γ) | NK cells, T lymphocytes | Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses |
| Type I IFNs (IFN- α , IFN- β) | IFN- α : Macrophages IFN- β : Fibroblasts | All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation |
| Interleukin-10 (IL-10) | Macrophages, T cells (mainly T _H 2) | Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules |
| Interleukin-6 (IL-6) | Macrophages, endothelial cells, T cells | Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells |
| Interleukin-15 (IL-15) | Macrophages, others | NK cells: proliferation T cells: proliferation |
| Interleukin-18 (IL-18) | Macrophages | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis |



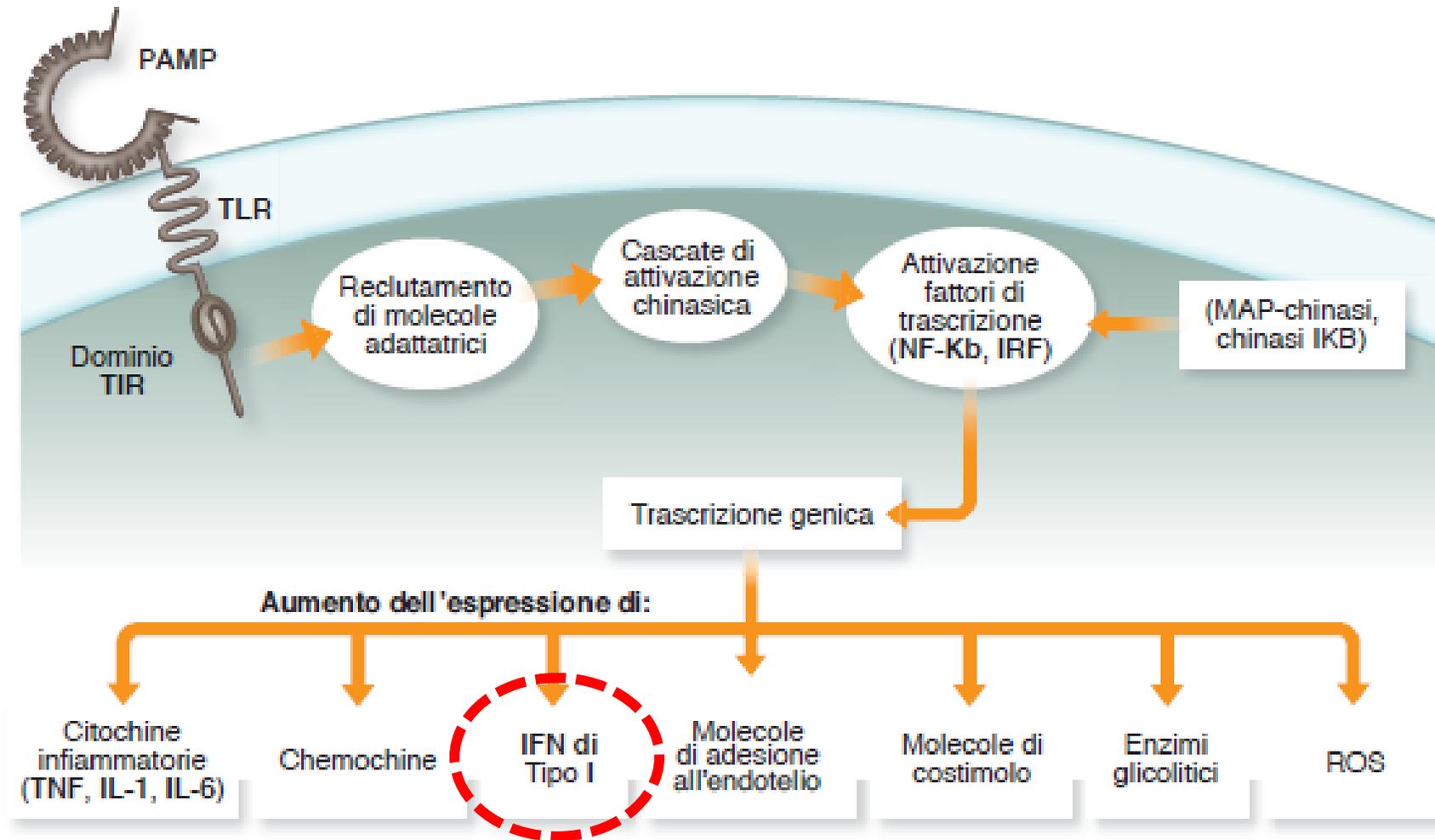


FIGURA 3.41.

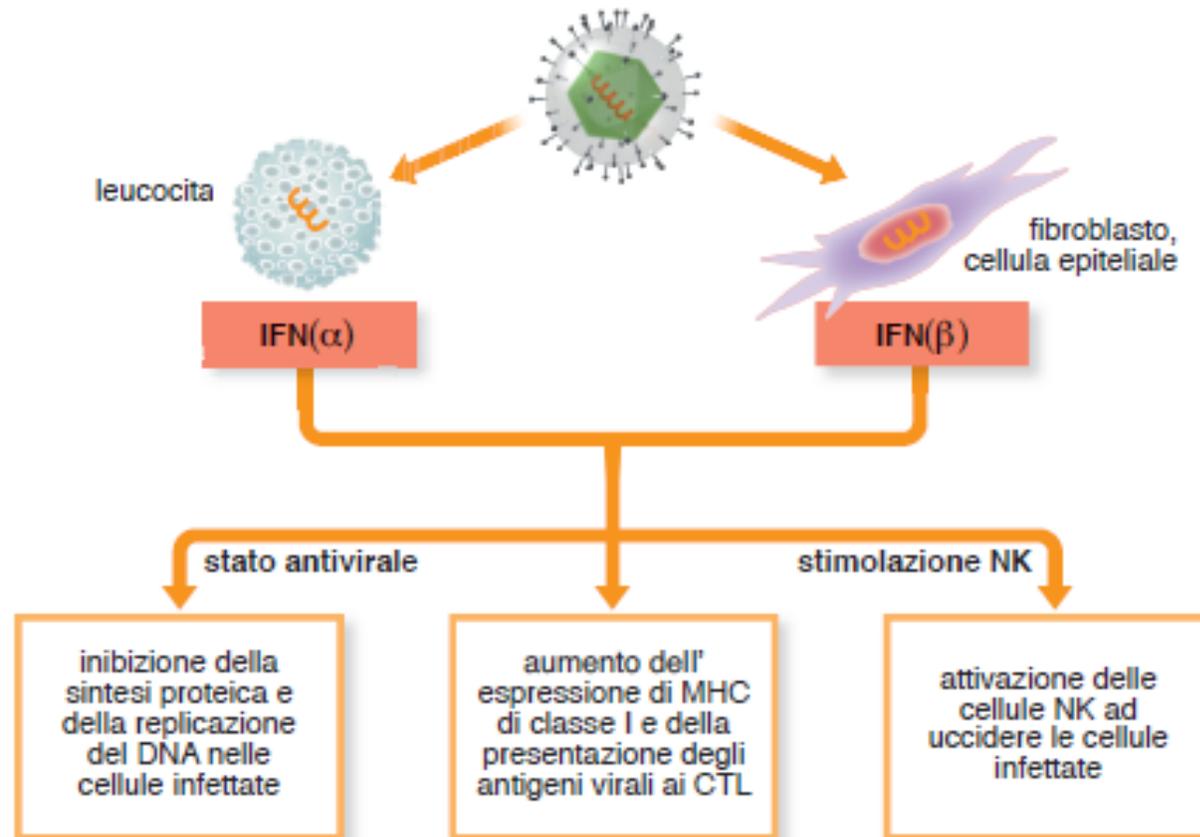
Conseguenze biologiche dell'attivazione dei TLR. L'interazione dei PAMP con i diversi TLR induce nella cellula una serie di funzioni differenti, tutte volte a concorrere alla sua attivazione e allo svolgimento delle funzioni proprie del fagocita. In particolare, la cellula attivata produce una serie di citochine destinate ad attivare gli endoteli e di chemochine necessarie per il reclutamento cellulare nel sito di flogosi. La cellula potenzia anche l'espressione di molecole di costimolo (B7-1/2) che facilitano il compito di presentare l'antigene alle cellule dell'immunità acquisita. La cellula va anche incontro al cosiddetto *burst* ossidativo, che implica un incremento dell'attività glicolitica e della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), volte a favorire processi ATP-dipendenti quali la fagocitosi, nonché l'uccisione dei microbi fagocitati (radicali O_2 , ossido nitrico),

I mediatori solubili

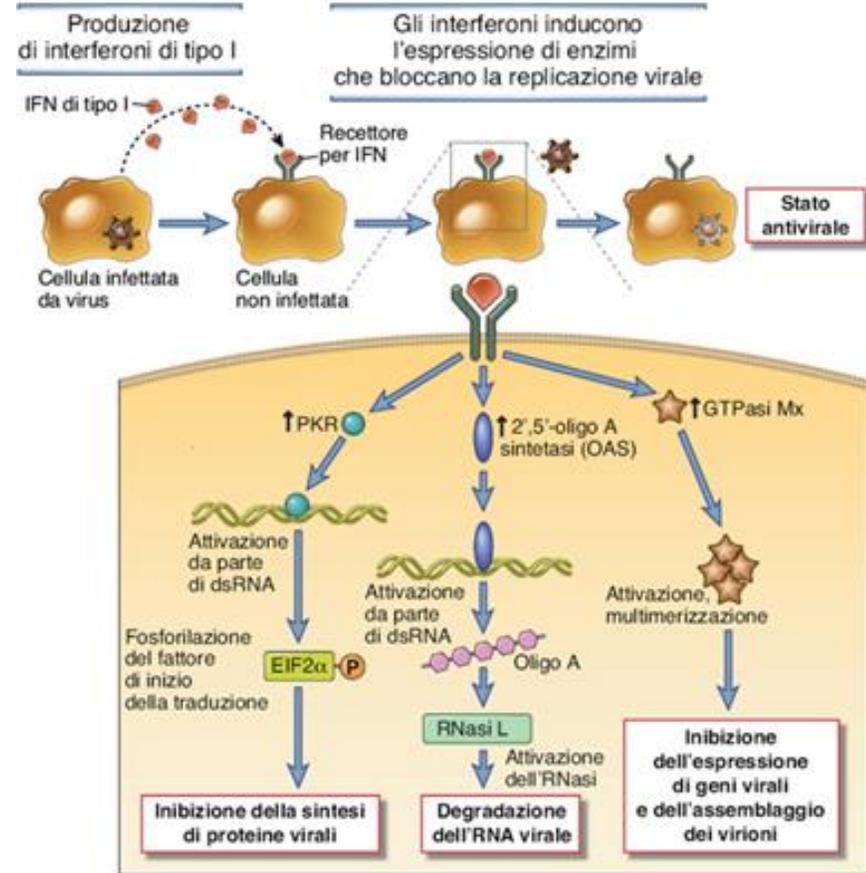
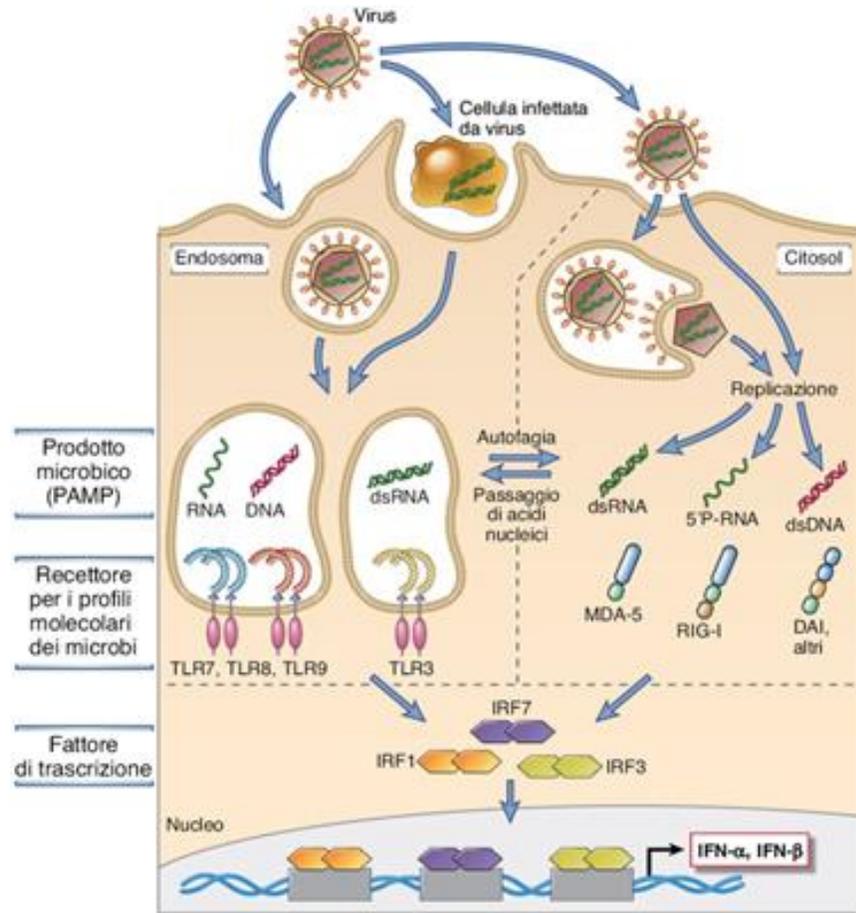
Tre tipi di IFN

| tipo | kD | specie | cellule produttrici | induttori principali |
|---------------------------------|---------|--------|---------------------------------------|------------------------------|
| IFN- α (leucocitario) | 18 - 20 | > 20 | monociti e molti altri tipi cellulari | virus |
| IFN- β (fibroblastico) | 23 | 1 | fibroblasti, epitelii | virus, citochine (TNF, IL-1) |
| IFN- γ (immune) | 17 | 2 | linfociti T, cellule NK | antigeni, mitogeni |

Le azioni degli IFN di tipo I



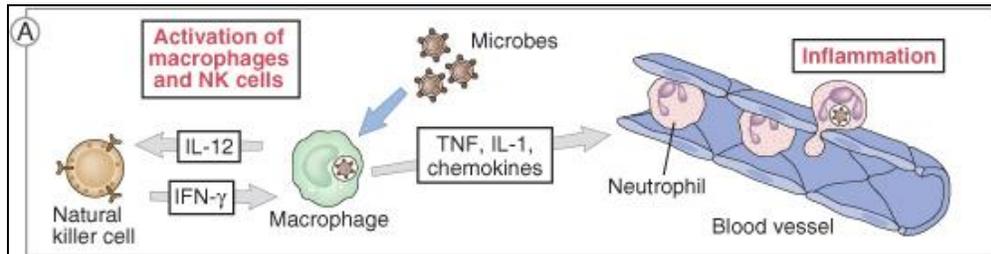
Le azioni degli IFN di tipo I



Attività biologiche degli IFN

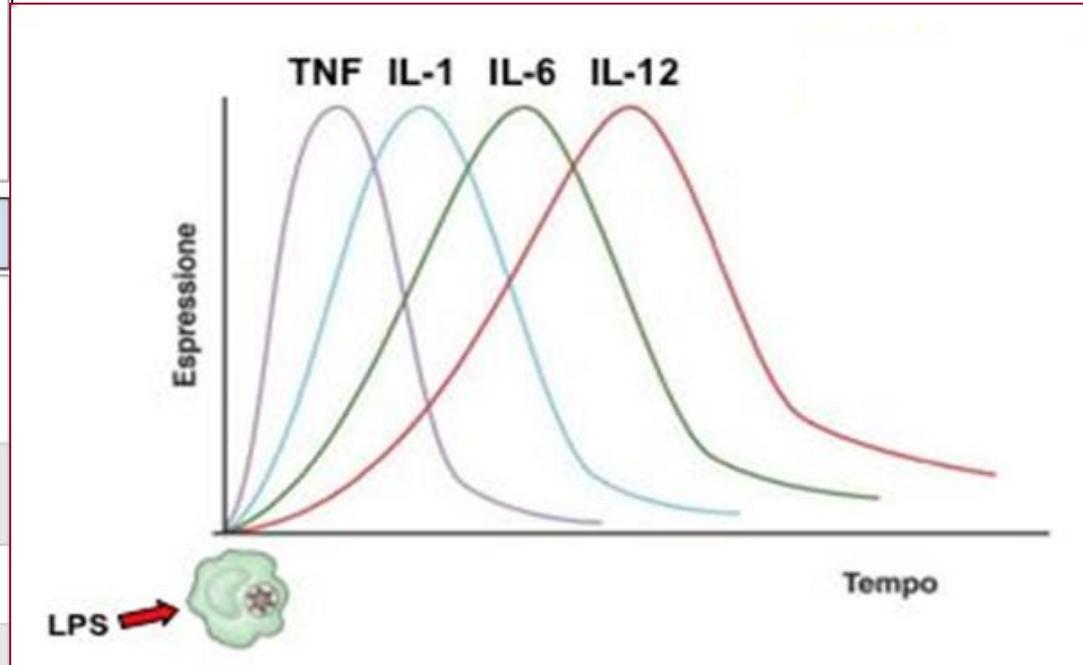
| Comuni ai tre tipi | Effetti | Preferenziali di IFN- γ | Effetti |
|--|--|---|--|
| attività anti-virale | previene l'infezione di nuove cellule | | |
| attività anti-proliferativa | diminuisce la replicazione dei virus | attivazione di monociti e macrofagi | aumenta le funzioni fagocitiche e microbicide |
| induzione di MHC di classe I | rende le cellule infettate più "visibili" ai linfociti T citotossici | induzione di molecole MHC di classe II | aumenta la presentazione dell'antigene da parte delle Antigen-Presenting Cells (APC) |
| attivazione di cellule NK | aumenta l'uccisione delle cellule infettate | diminuzione della produzione di citochine di tipo TH2 | favorisce la produzione di anticorpi opsonizzanti (IgG) |
| attivazione di linfociti T citotossici | aumenta l'uccisione delle cellule infettate | aumento della produzione di citochine di tipo TH1 | aumenta la risposta TH1; attiva le cellule NK e i macrofagi |

LE CITOCHINE INFIAMMATORIE



B

| Cytokine | Principal cell source(s) | Principal cellular targets and biologic effects |
|---|---|---|
| Tumor necrosis factor (TNF) | Macrophages, T cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis |
| Interleukin (IL-1) | Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells | Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins |
| Chemokines | Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets | Leukocytes: chemotaxis, activation |
| Interleukin-12 (IL-12) | Macrophages, dendritic cells | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation |
| Interferon- γ (IFN- γ) | NK cells, T lymphocytes | Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses |
| Type I IFNs (IFN- α , IFN- β) | IFN- α : Macrophages IFN- β : Fibroblasts | All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation |
| Interleukin-10 (IL-10) | Macrophages, T cells (mainly T _H 2) | Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules |
| Interleukin-6 (IL-6) | Macrophages, endothelial cells, T cells | Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells |
| Interleukin-15 (IL-15) | Macrophages, others | NK cells: proliferation T cells: proliferation |
| Interleukin-18 (IL-18) | Macrophages | NK cells and T cells: IFN- γ synthesis |

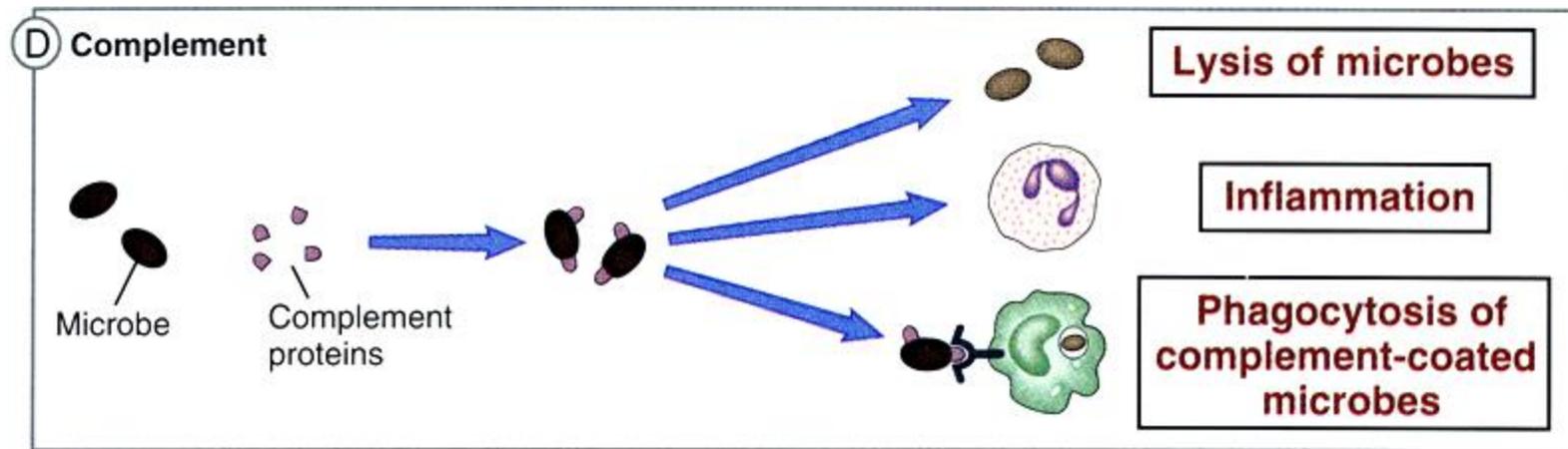


I MEDIATORI SOLUBILI DELL'IMMUNITA' INNATA

- **LE CITOCHINE INFIAMMATORIE**
- **IL COMPLEMENTO**
- LE COLLECTINE
- LA PROTEINA C-REATTIVA, LE PENTRAXINE
- I FATTORI DELLA COAGULAZIONE

I COMPONENTI SOLUBILI DELL'IMMUNITA' INNATA:

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C): un sistema enzimatico del plasma



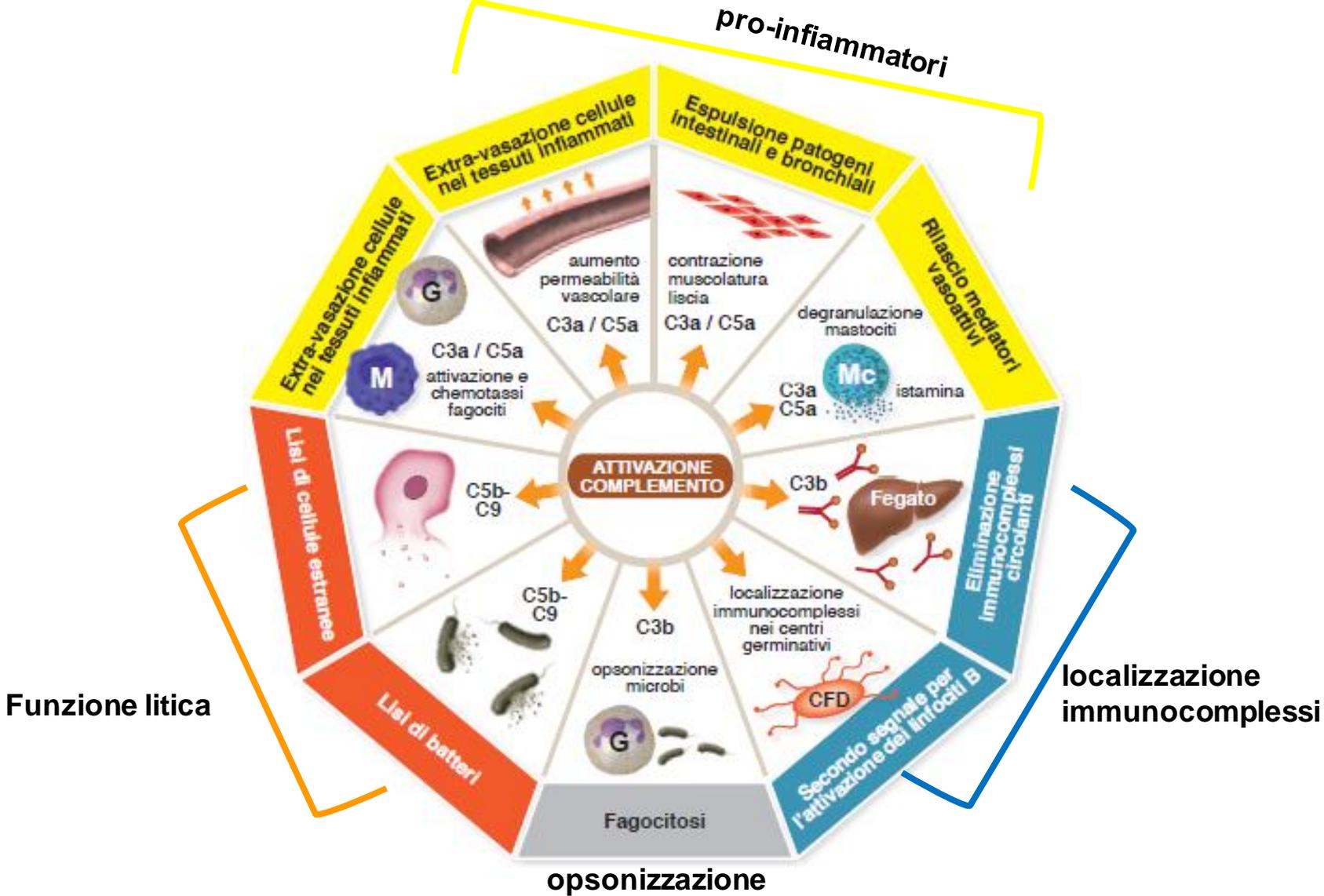
Alcuni frammenti del sistema del complemento interagiscono tra loro formando complessi funzionali che rimangono legati al patogeno: LISI DEL PATOGENO

Altri frammenti diffondono dal sito di attivazione: amplificazione della risposta immunitaria

Componenti solubili del sistema immunitario: IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C)

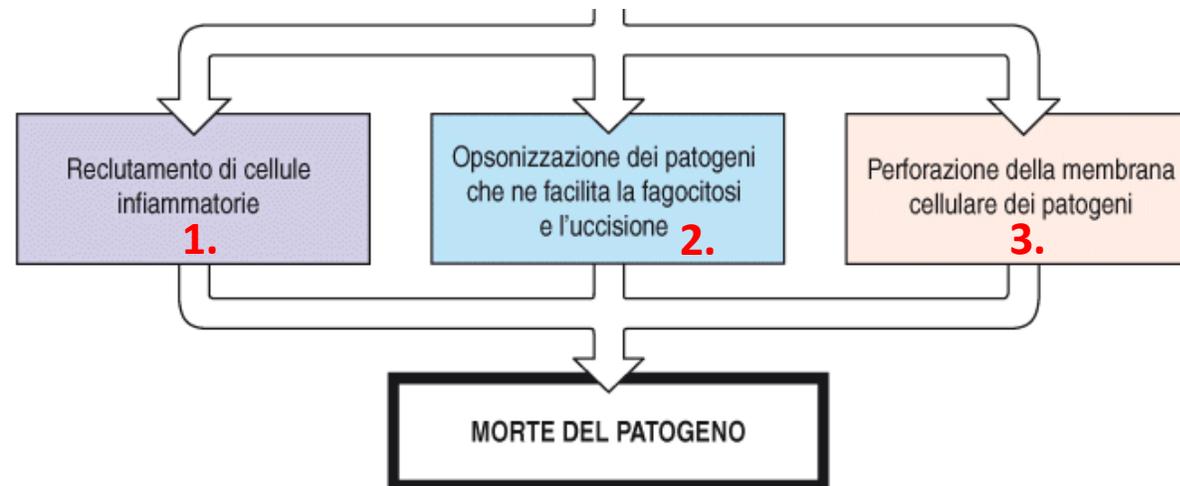
- Il sistema del Complemento (C) è costituito da circa 30 proteine plasmatiche presenti in circolo in forma di zimogeni. Le proteine del C sono sintetizzate dal fegato e dalle cellule del sistema immunitario.
- Il sistema del C viene rapidamente attivato in risposta ad una infezione, e svolge un ruolo fondamentale nella difesa contro numerose infezioni.
- L'attivazione del C dipende da un meccanismo “a cascata” estremamente potente e finemente regolato in ogni passaggio.
- Le proteine del C hanno attività enzimatica: ogni componente, una volta attivato, catalizza il taglio proteolitico del componente successivo, determinando la formazione di due frammenti.
- I diversi frammenti del C esplicano le funzioni biologiche.

Gli effetti dell'attivazione del complemento

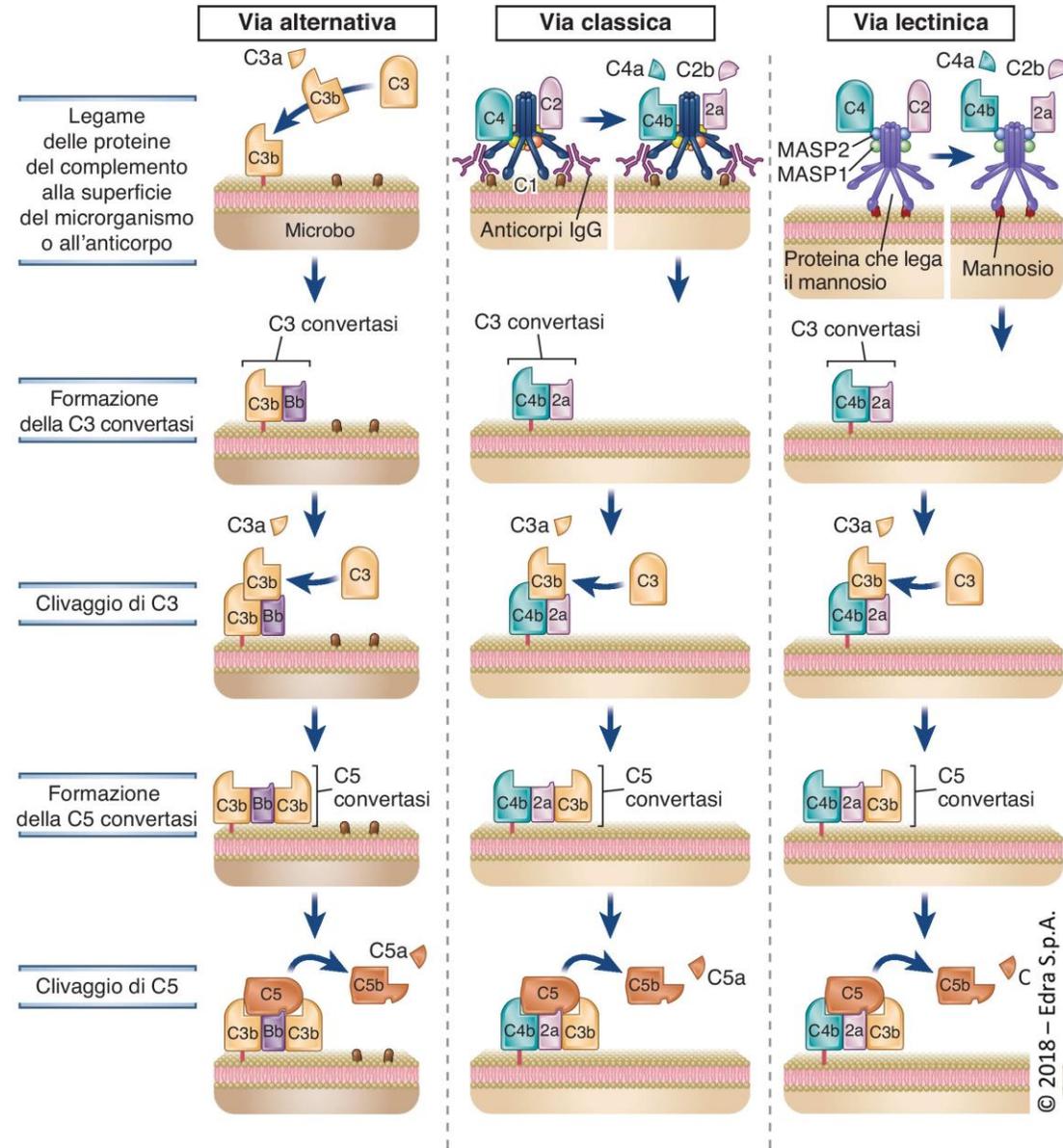


La cascata del complemento può essere attivata con tre modalità diverse:

- **VIA CLASSICA:** l'attivazione avviene ad opera di alcune classi di anticorpi che hanno legato un antigene;
- **VIA ALTERNATIVA:** l'attivazione avviene ad opera di alcune componenti della superficie microbica, in assenza di anticorpi
- **VIA DELLA LECTINA:** è attivata da una lectina in seguito al suo legame a particolari carboidrati presenti sulla parete cellulare dei microbi (residui di mannosio).

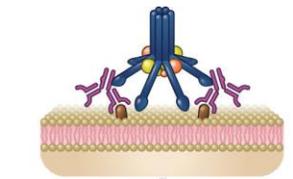


Componenti solubili del sistema immunitario: LA CASCATA DEL COMPLEMENTO (C)

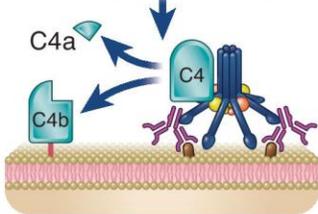


Via classica

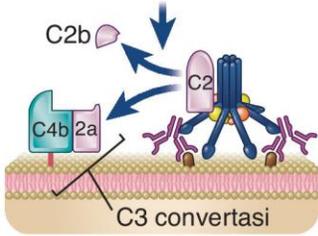
Legame degli anticorpi ad antigeni multivalenti; legame di C1 agli anticorpi



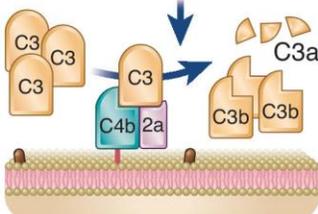
Clivaggio di C4 da parte di C1_{r2}-C1s₂; legame covalente di C4b alla superficie dell'antigene e agli anticorpi



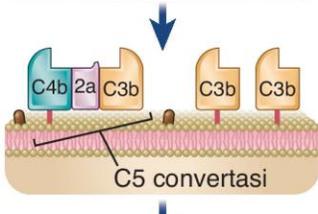
Clivaggio di C2; legame di C2a a C4b con formazione del complesso C4b2a (C3 convertasi)



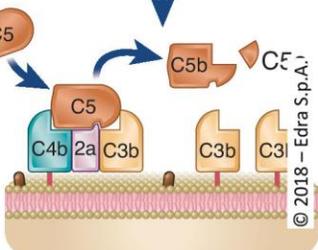
Clivaggio di C3 da parte della C3 convertasi



Legame di C3b alla superficie con l'antigenica e al complesso C4b2a con formazione del complesso C4b2a3b (C5 convertasi)



Clivaggio di C5; avvio delle fasi tardive dell'attivazione del complemento



Via alternativa

Clivaggio spontaneo di C3

Idrolisi e inattivazione di C3b in fase fluida

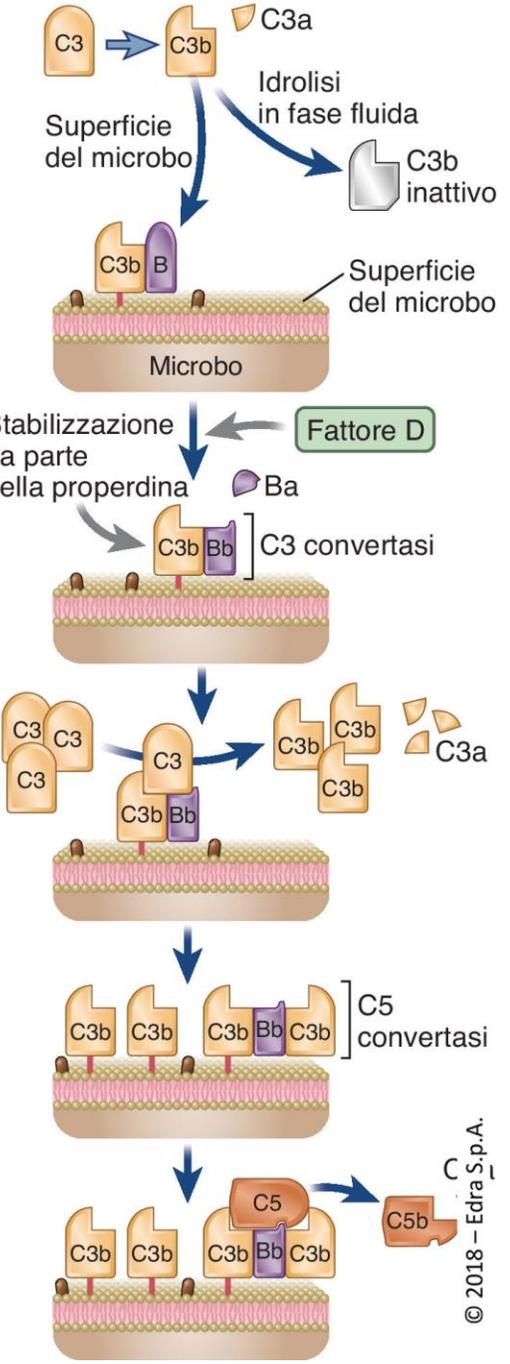
C3b si lega covalentemente alle superfici dei microbi e lega il fattore B

Clivaggio del fattore B da parte del fattore D; stabilizzazione tramite properdina

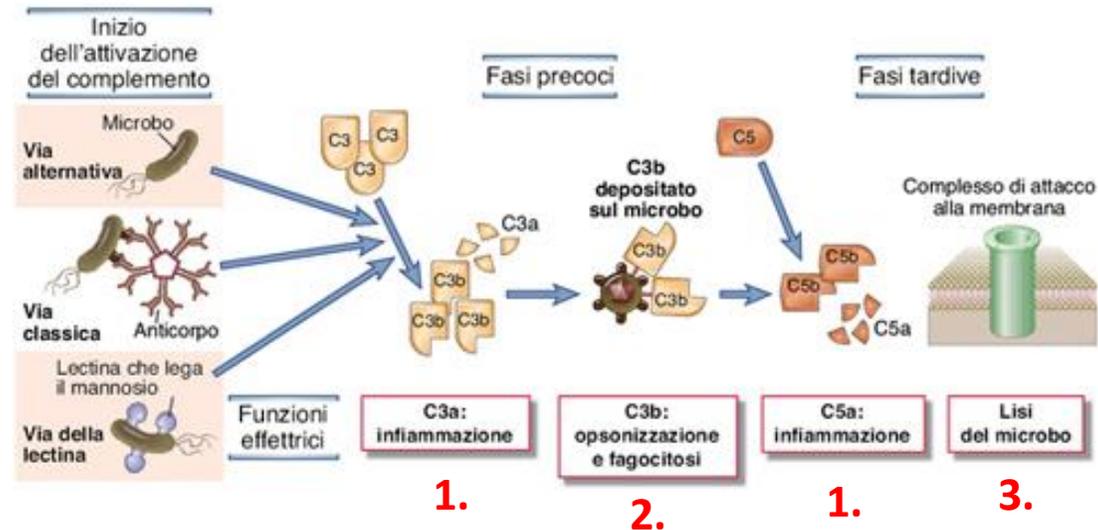
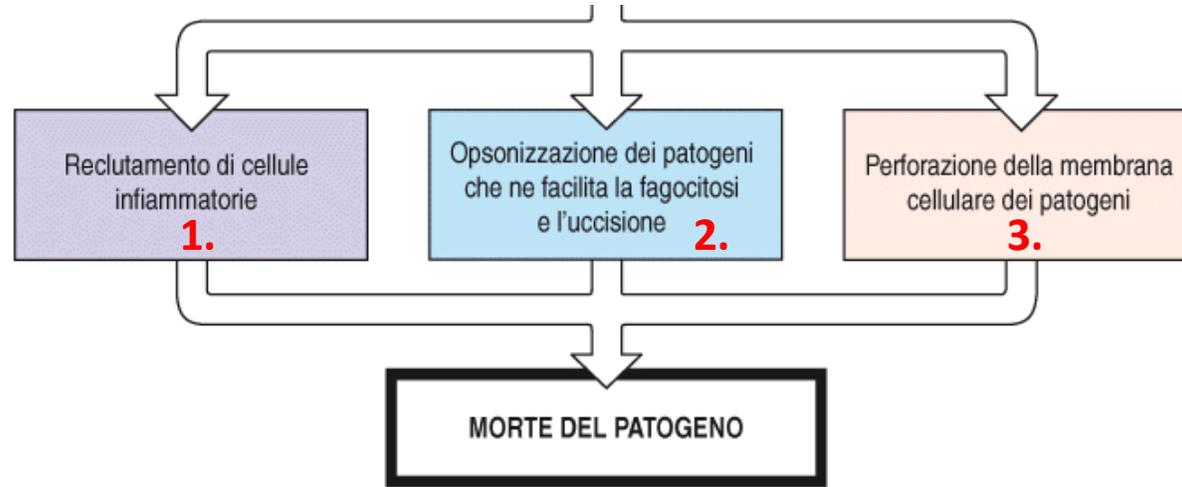
Clivaggio di altre molecole di C3 da parte della C3 convertasi legata alla superficie del microbo

C3b si lega covalentemente alla superficie del microbo e al C3bBb con formazione della C5 convertasi

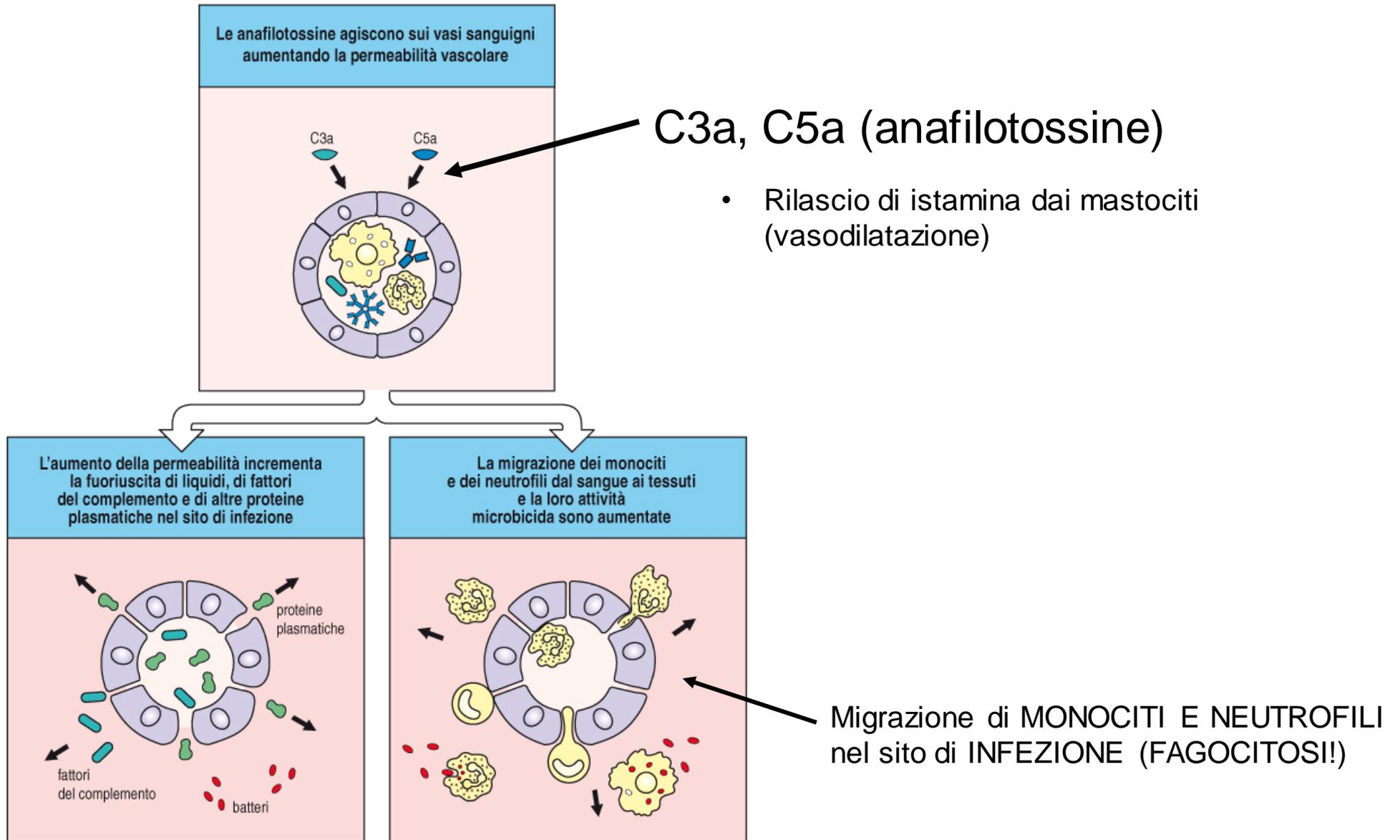
Clivaggio del C5; inizio delle tappe tardive dell'attivazione del complemento



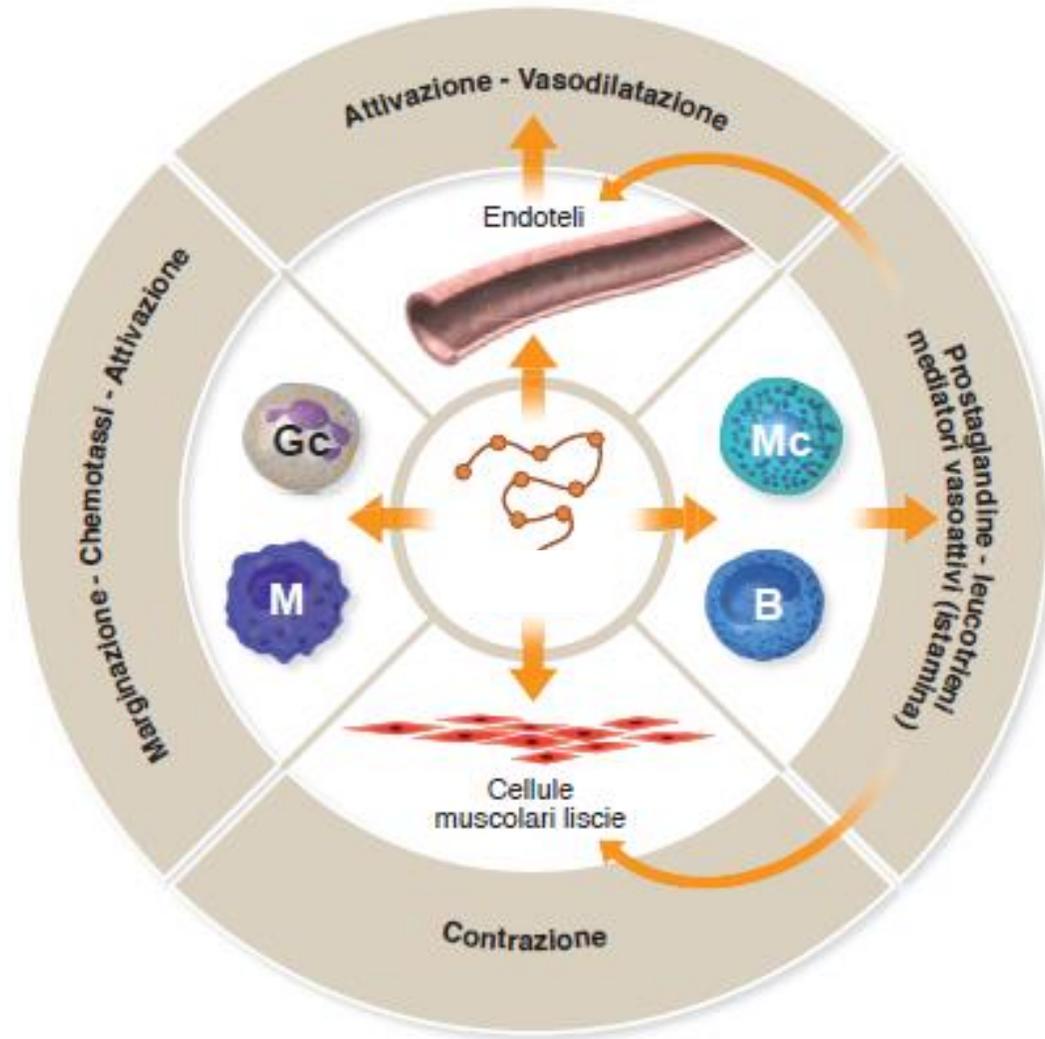
ATTIVITA' DEL COMPLEMENTO



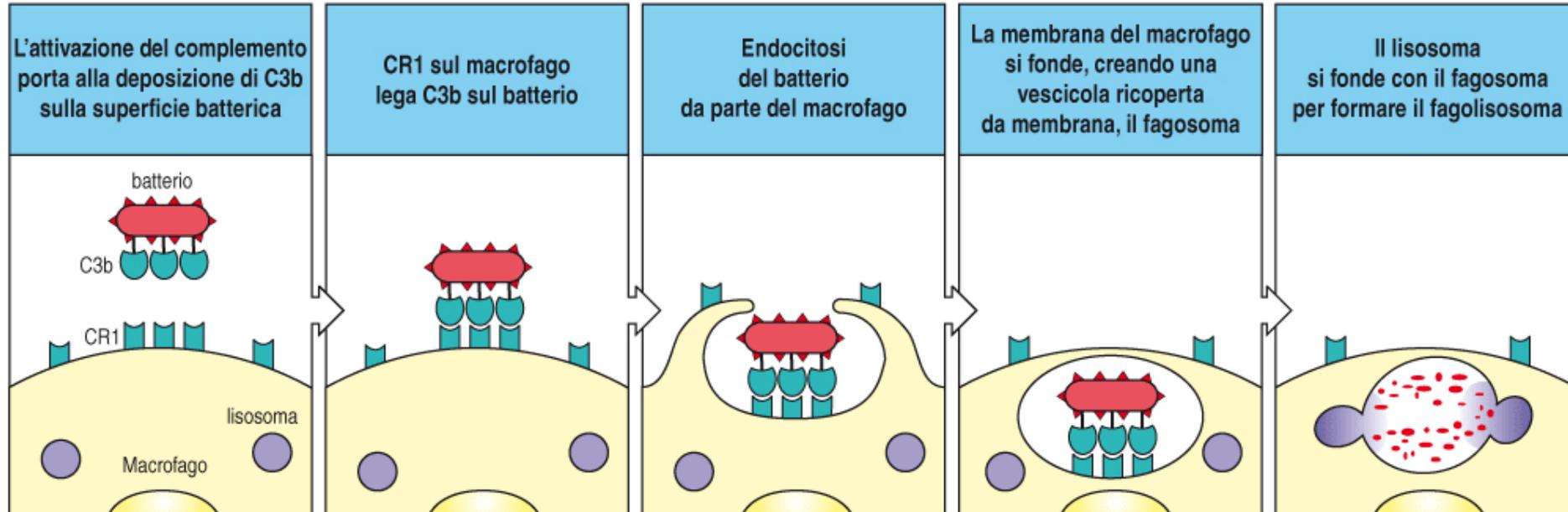
1. INDUZIONE DI REAZIONI INFIAMMATORIE LOCALI (da parte dei piccoli frammenti C3a e C5a)



Le azioni delle anafilotossine



2. OPSONIZZAZIONE E FAGOCITOSI



I fagociti esprimono diversi recettori per il frammento C3b (CR1, CR3, CR4)

3. L'assemblaggio del complesso di attacco alla membrana da parte dei frammenti C5b-C9 forma un poro nel doppio strato lipidico ed è responsabile della lisi (MAC: Membrane Attack Complex)

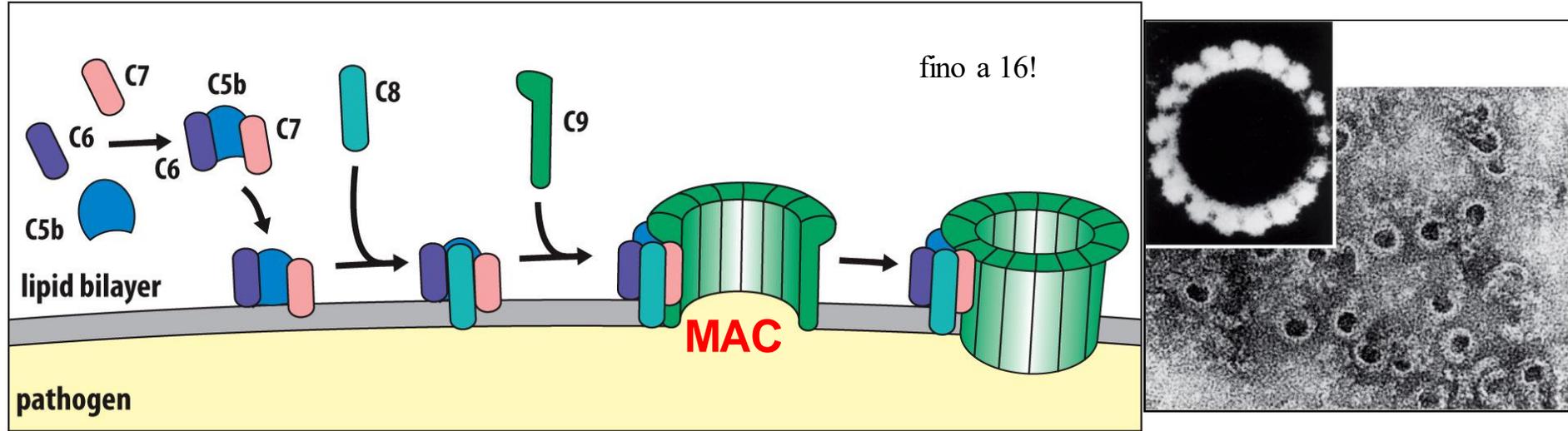


Figure 2.13 (part 1 of 2) The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

FORMAZIONE DI PORI SULLA MEMBRANA DEL PATOGENO!

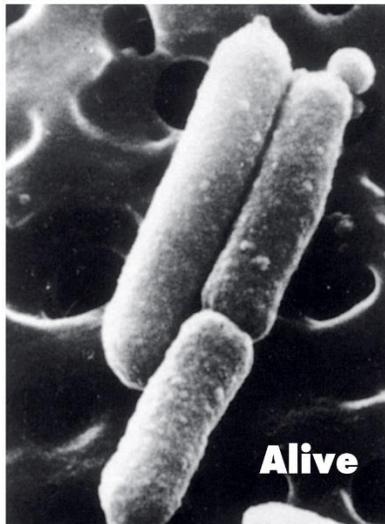


Figure 7-12a Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company



Figure 7-12b Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

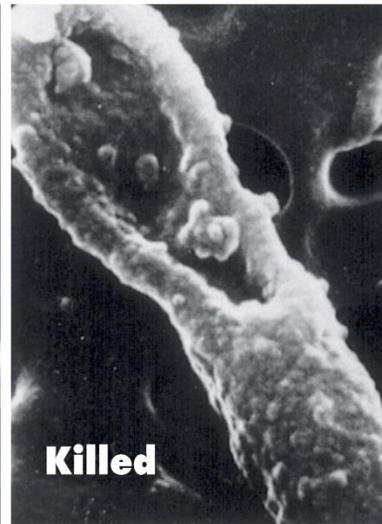


Figure 7-12c Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

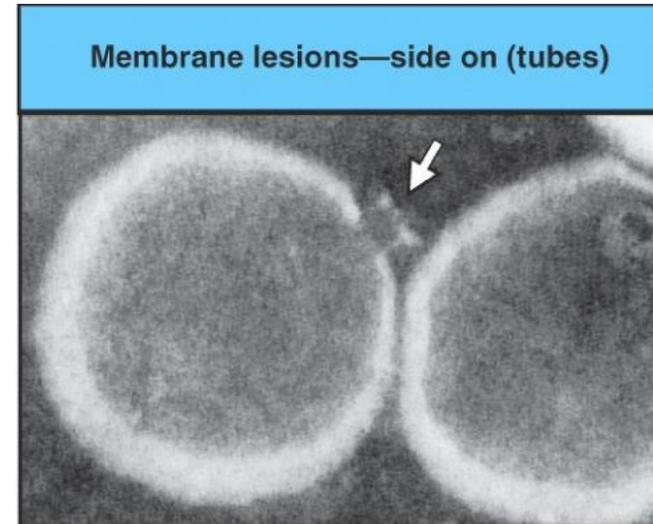


Figure 7-12c Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

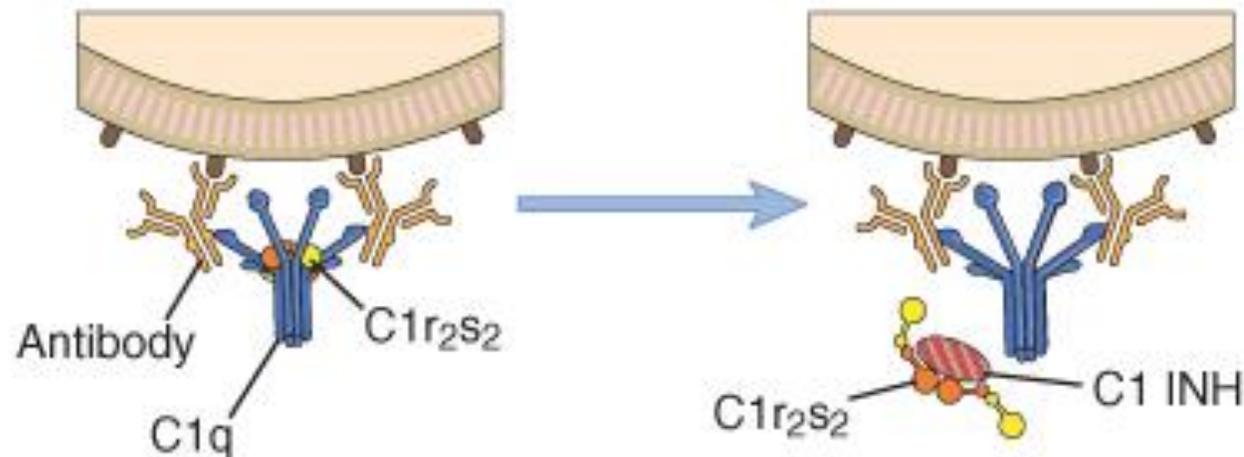
Proteine Regolatorie del Sistema del Complemento

Proteine di controllo della via classica e alternativa

| Nome (simbolo) | Ruolo nella regolazione dell'attivazione del complemento |
|--|---|
| Inibitore C1 (C1INH) | Si lega a C1r,C1s attivato, rimuovendolo da C1q |
| Fattore accelerante il decadimento (DAF) | Proteina di membrana che sposta |
| CD59 (protectina) | Previene la formazione del complesso di attacco alla membrana su cellule allogeniche o autologhe. Molto espresso sulle membrane |

C1q si lega agli anticorpi complessati con l'antigene, con conseguente attivazione di C1r2s2

C1 INH previene l'attivazione di C1r2s2



**Deficienza di C1-inibitore :
edema angioneurotico ereditario o EDEMA di QUINKE**



- episodi ricorrenti di edema a carico della cute e delle mucose
- dolori addominali associati a vomito e diarrea
- ostruzioni a carico delle vie respiratorie