

Informazioni generali corso di Meccanismi cellulari e molecolare della risposta immune

- **Lezioni:** Inizio corso giovedì 26 settembre 2024 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
- **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 2024/2025

Mercoledì 22 gennaio 2025

Giovedì 13 febbraio 2025

Venerdì 11 aprile 2025

Venerdì 13 giugno 2025

Martedì 15 luglio 2025

Mercoledì 10 settembre 2025

Mercoledì 5 novembre 2025

Martedì 20 gennaio 2026

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/spegnimento 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, molecole effettrici e tessuti 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.

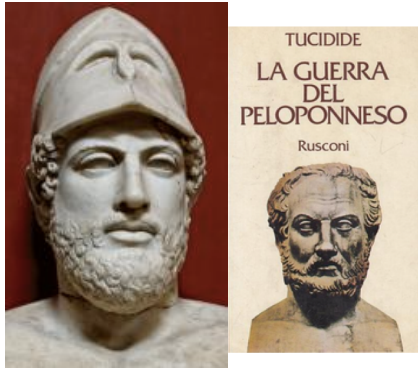
Definizione completa di risposta immunitaria: la risposta immunitaria è la risposta a componenti microbiche o comunque macromolecole estranee indipendentemente dalle conseguenze fisiologiche o patologiche di tale reazione.

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.



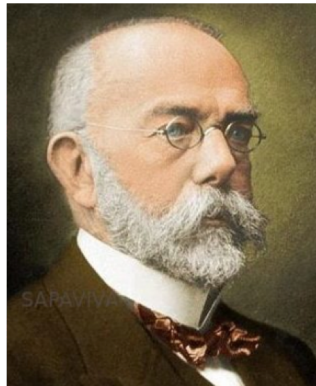
**Importanza
delle
VACCINAZIONI**

IMMUNITA' nella storia



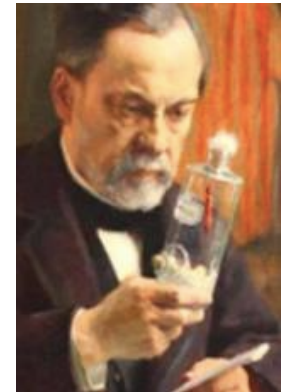
V sec a.C. Tucidide introduce i primi concetti di immunità: chi ad Atene si era ammalato di “peste” ed era guarito non veniva più colpito.

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».



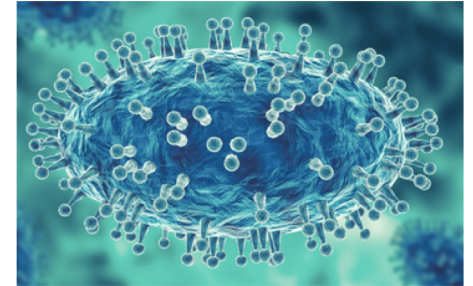
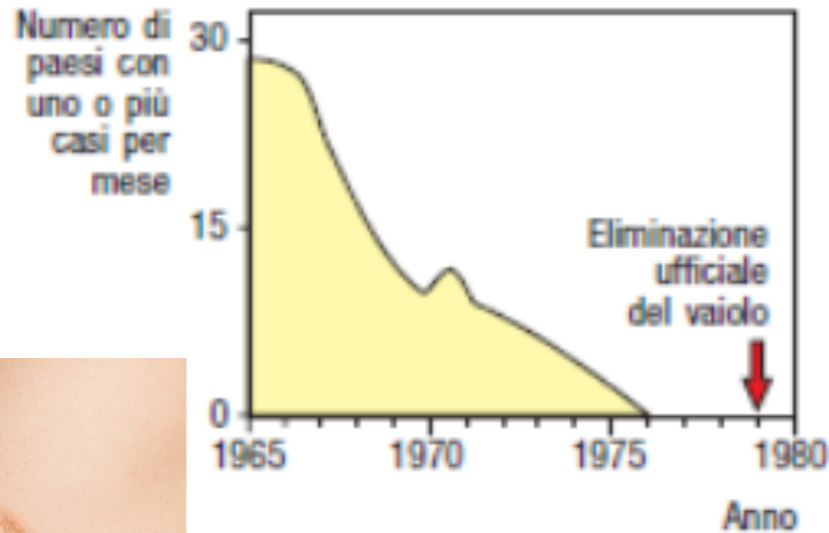
1870-1900 Robert Koch (Nobel 1905) dimostrò che **le malattie infettive erano causate da microrganismi**, ciascuno in grado di causare una malattia diversa.

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: 1980 OMS annuncia l'eradicatione del vaiolo



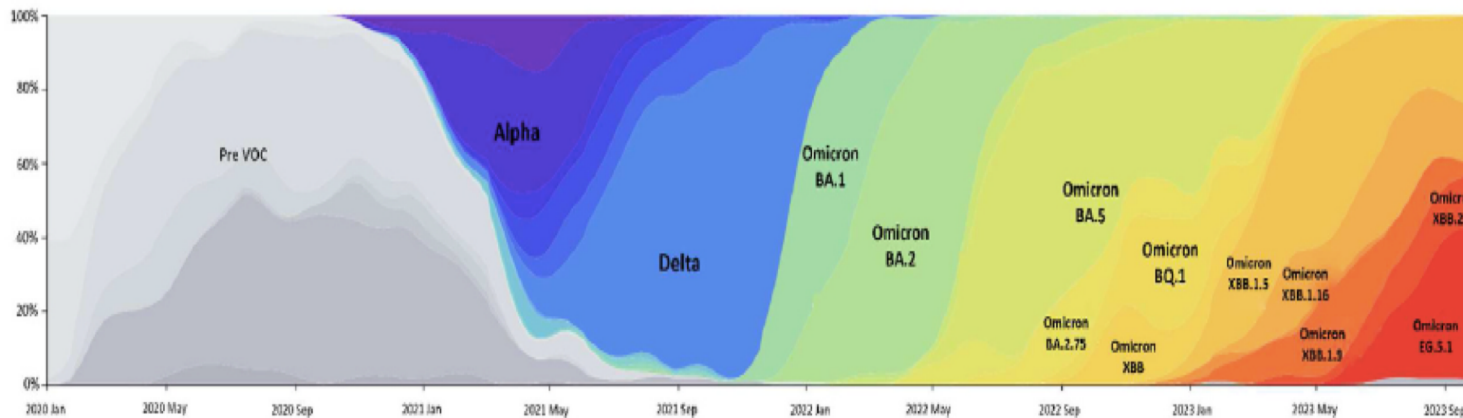
Eliminazione del vaiolo con la vaccinazione. Dopo un periodo di 3 anni in cui non fu segnalato alcun caso di vaiolo, l'Organizzazione mondiale della Sanità fu in grado di annunciare nel 1980 che il vaiolo umano era stato eliminato e pertanto le vaccinazioni furono interrotte. Sono stati tuttavia conservati 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)





Rilevanza della vaccinazione nella pandemia da coronavirus

**16 milioni di decessi nel mondo a
causa della pandemia Covid-19**



Varianti SARS-CoV-2 nel tempo

2024
Ultima variante
JN.1

**Prodotti ed utilizzati per la prima volta
vaccini a RNA messaggero nella
campagna vaccinale anti-COVID-19**



OGGI

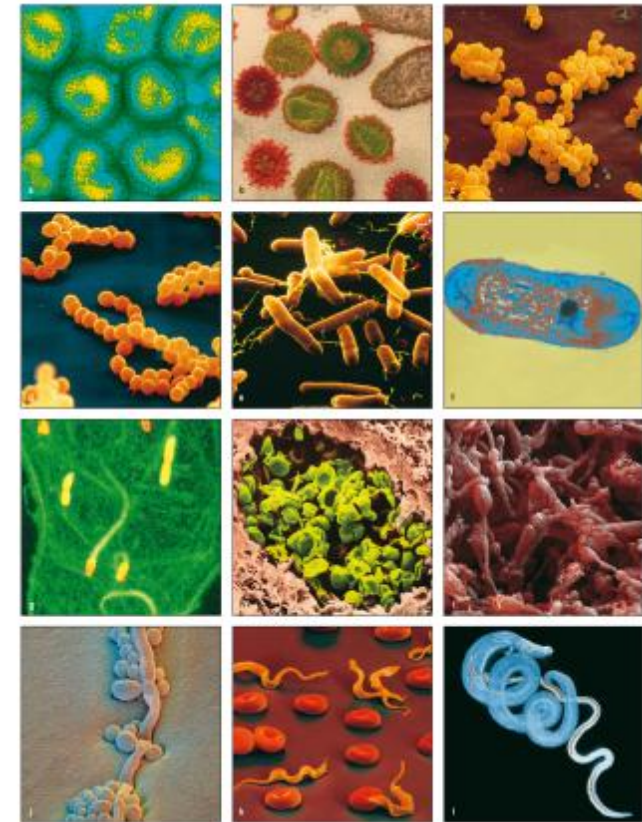
- **IMMUNITA'**: protezione dalle malattie infettive
- **SISTEMA IMMUNITARIO**: tessuti, cellule e molecole dell'immunità
- **RISPOSTA IMMUNITARIA**: risposta coordinata del sistema immunitario verso sostanze estranee (componenti microbiche e macromolecole).

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

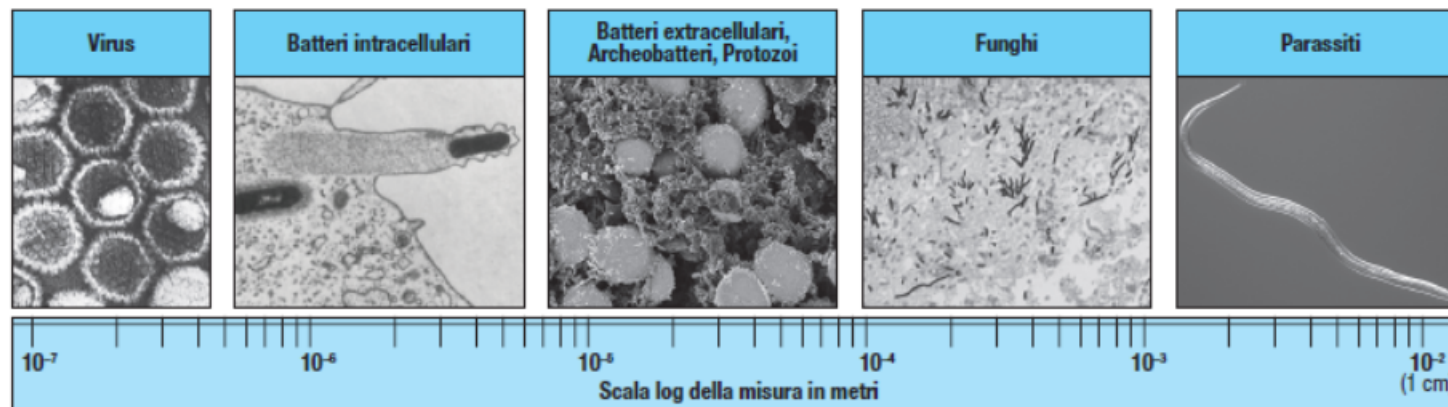
I differenti microrganismi richiedono risposte immunitarie diverse e specializzate

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

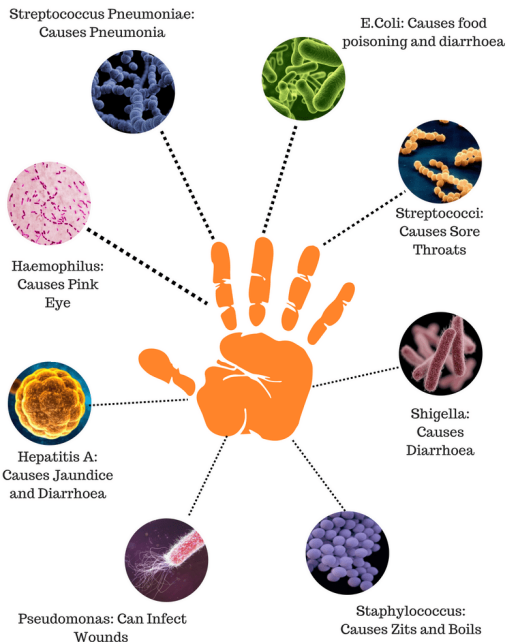


- **Patogeni:** organismi (**batteri, virus, funghi e parassiti**) in grado di provocare malattie quando infettano l'organismo (es. **virus dell'influenza**) o di colonizzare l'organismo senza causare malattia (**patogeni opportunisti**) che può però sopraggiungere quando le difese dell'organismo diminuiscono (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 dalle malattie infettive e da tutte le sostanze estranee (non-self)

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

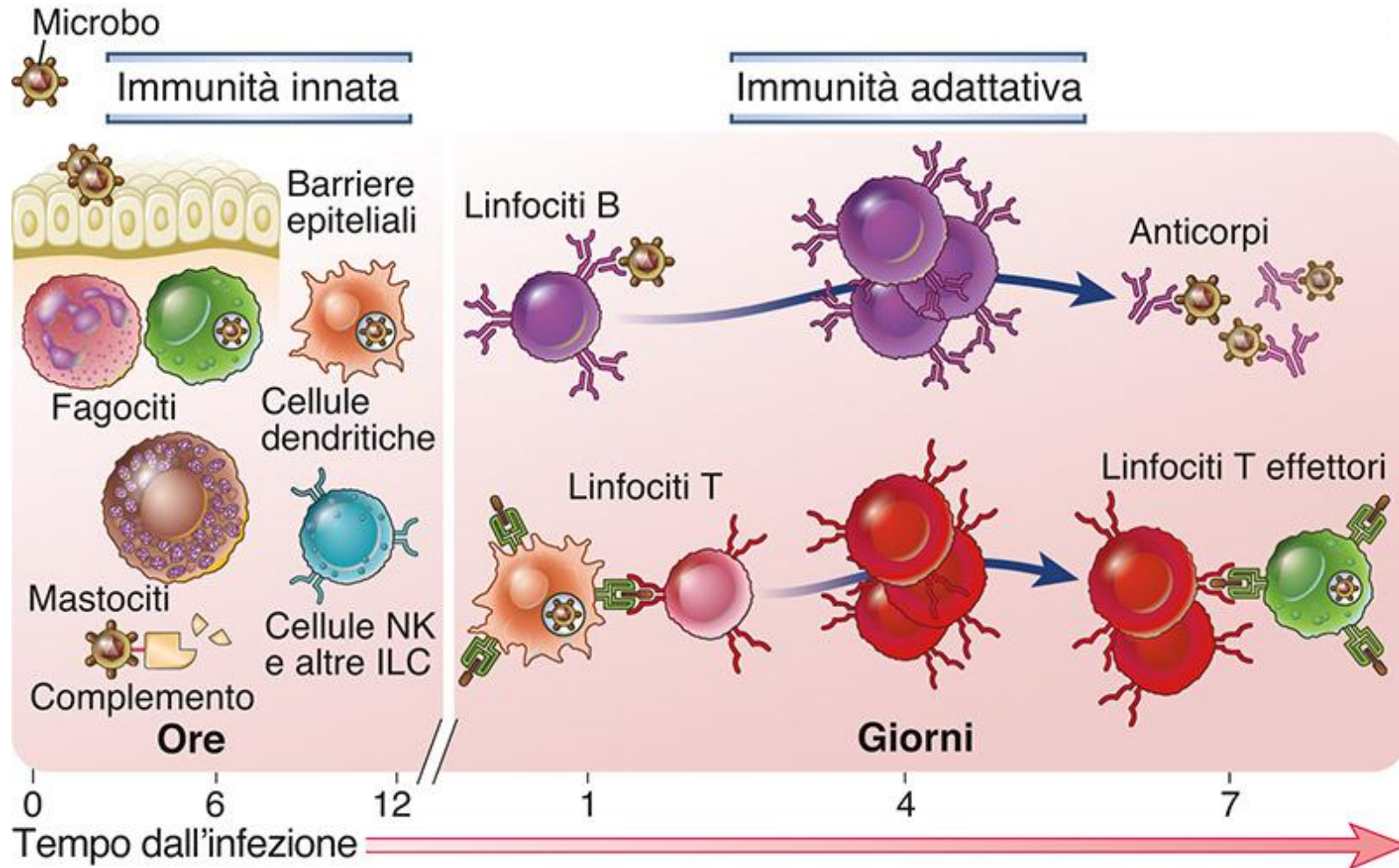
- Barriere fisico/chimiche (epiteli e sostanze anti-microbiche)
- Macrofagi e neutrofili (cellule fagocitiche), cellule dendritiche, natural killer (NK con attività citotossica), mastociti, basofili e eosinofili (granulociti)
- Proteine del sangue: complemento e fattori flogistici
- Citochine

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

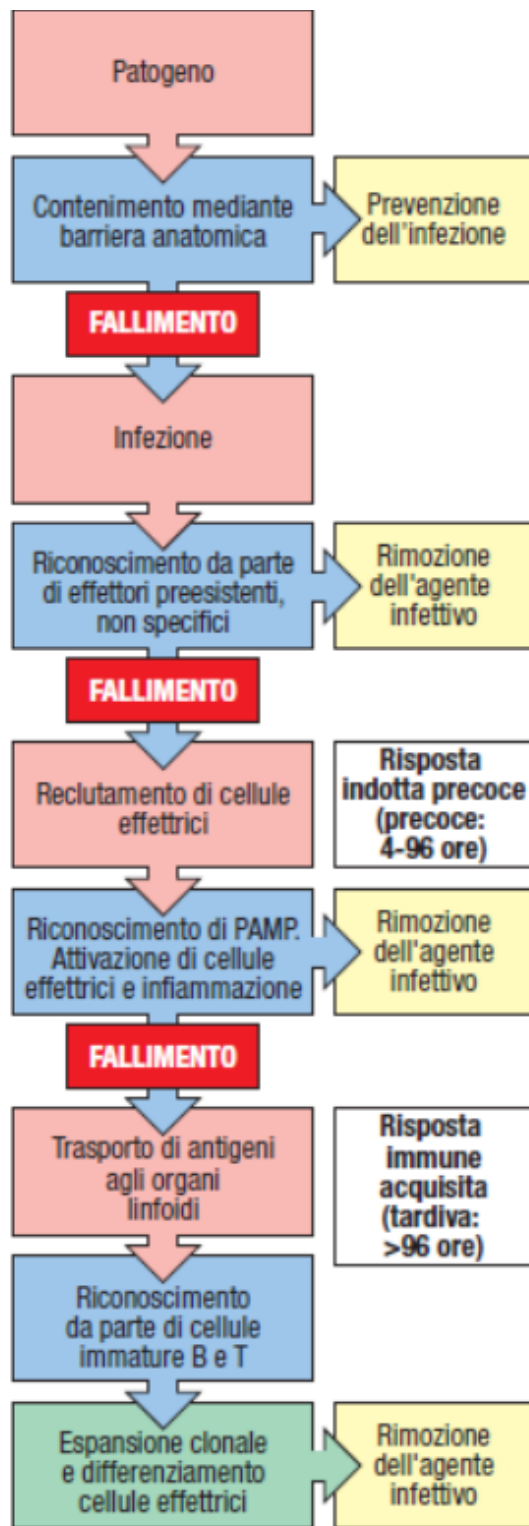
Le sostanze estranee che inducono la risposta specifica sono dette **Antigeni**

Immunità innata ed adattativa



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

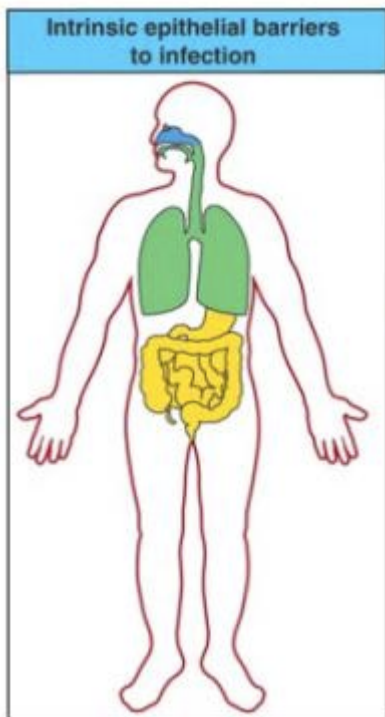
- **I meccanismi dell'immunità innata** forniscono le difese iniziali contro le infezioni.
- **Le risposte adattative** si sviluppano successivamente e richiedono l'attivazione linfocitaria.



La risposta ad un'infezione avviene in fasi successive

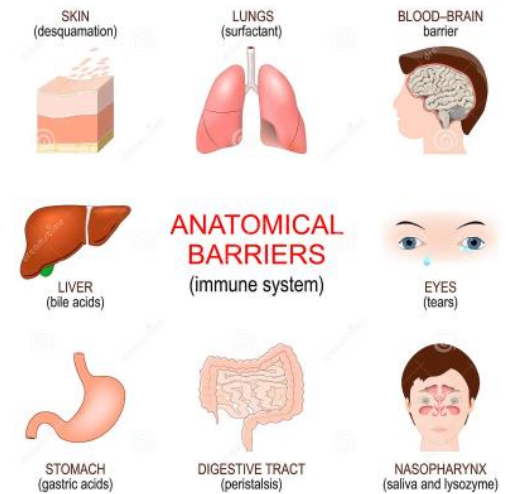
Le **prime fasi** dipendono dal riconoscimento dei patogeni da parte di molecole solubili e di cellule del **sistema immunitario innato** attraverso recettori definiti PRR (pathogen recognition receptors - recettori codificati da geni della linea germinale) che riconoscono i PAMP (pathogen-associated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

La **fase successiva** 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.



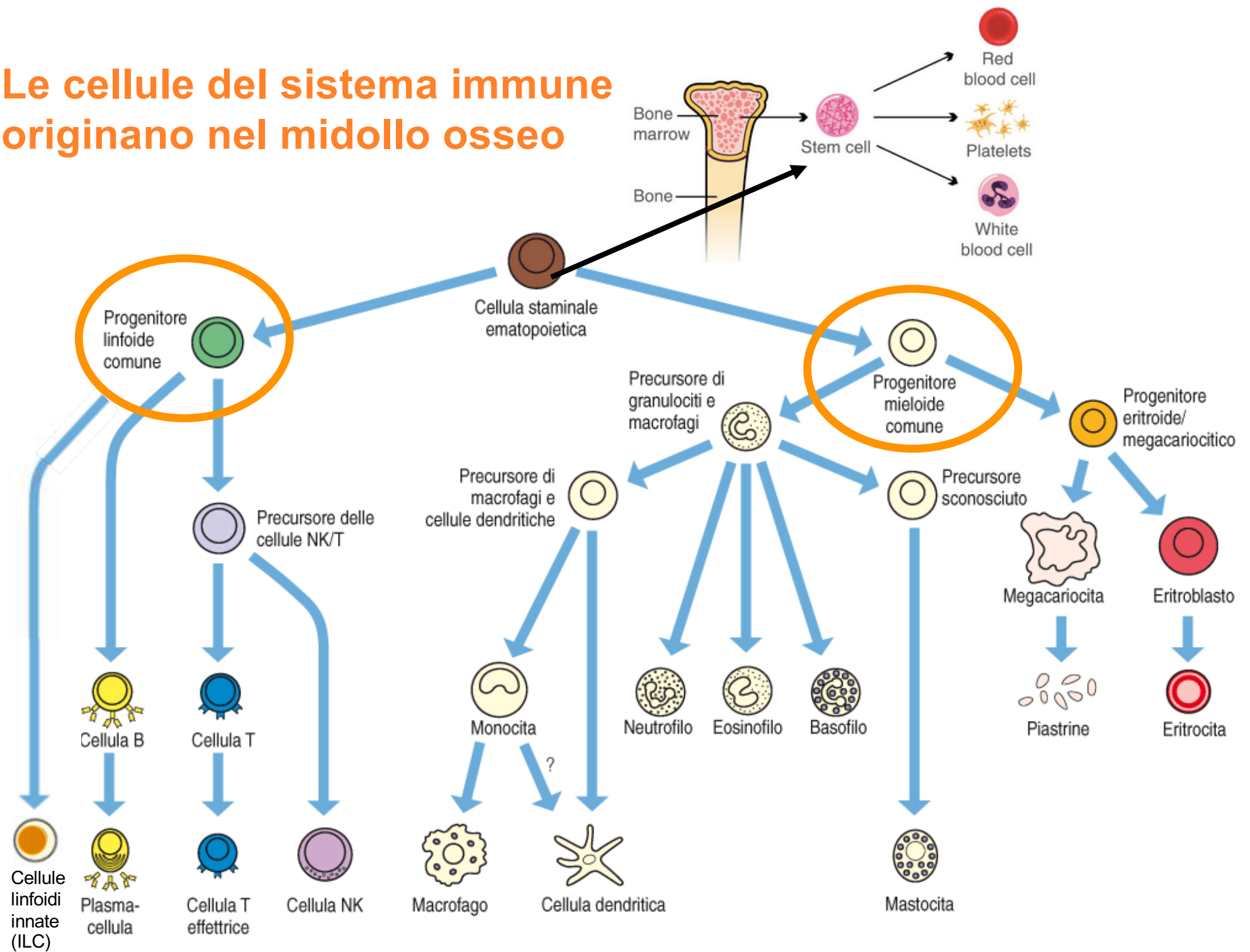
Barriere chimico/fisiche

	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)		
	β -defensine Corpi lamellari Catelicidine	α -defensine (criptidine) RegIII (lecticidine) Catelicidine	α -defensine Catelicidine	Istatine β -defensine
Microbiologica	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

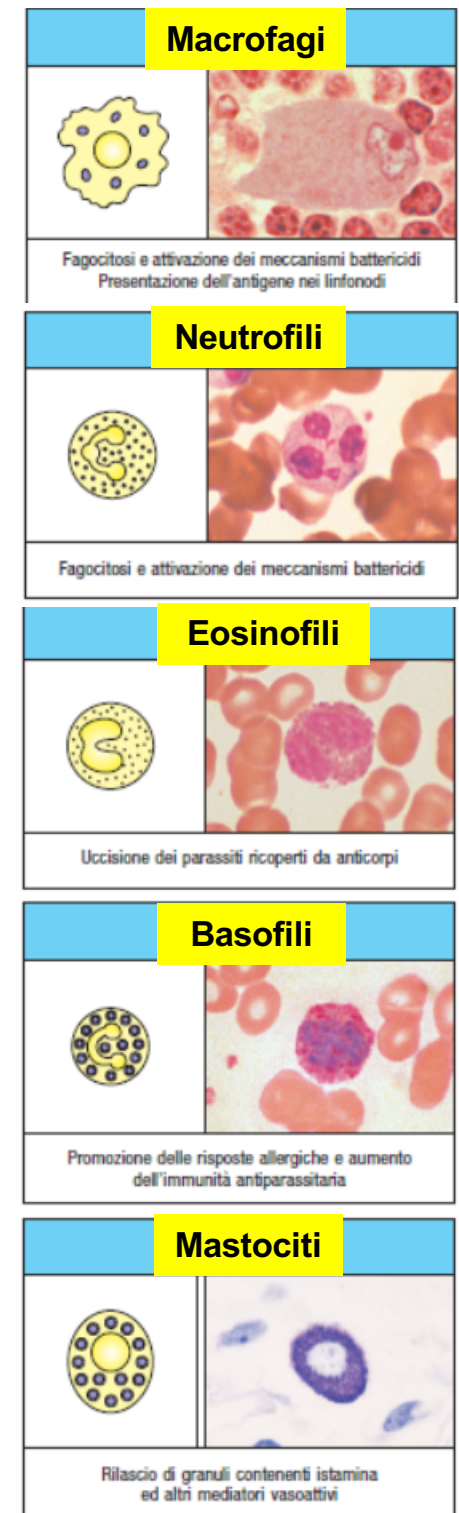
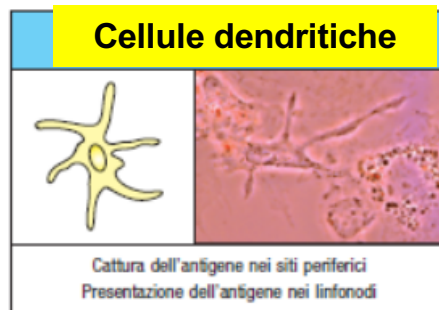
Le cellule del sistema immunitario originano nel midollo osseo



Serie mieloide

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

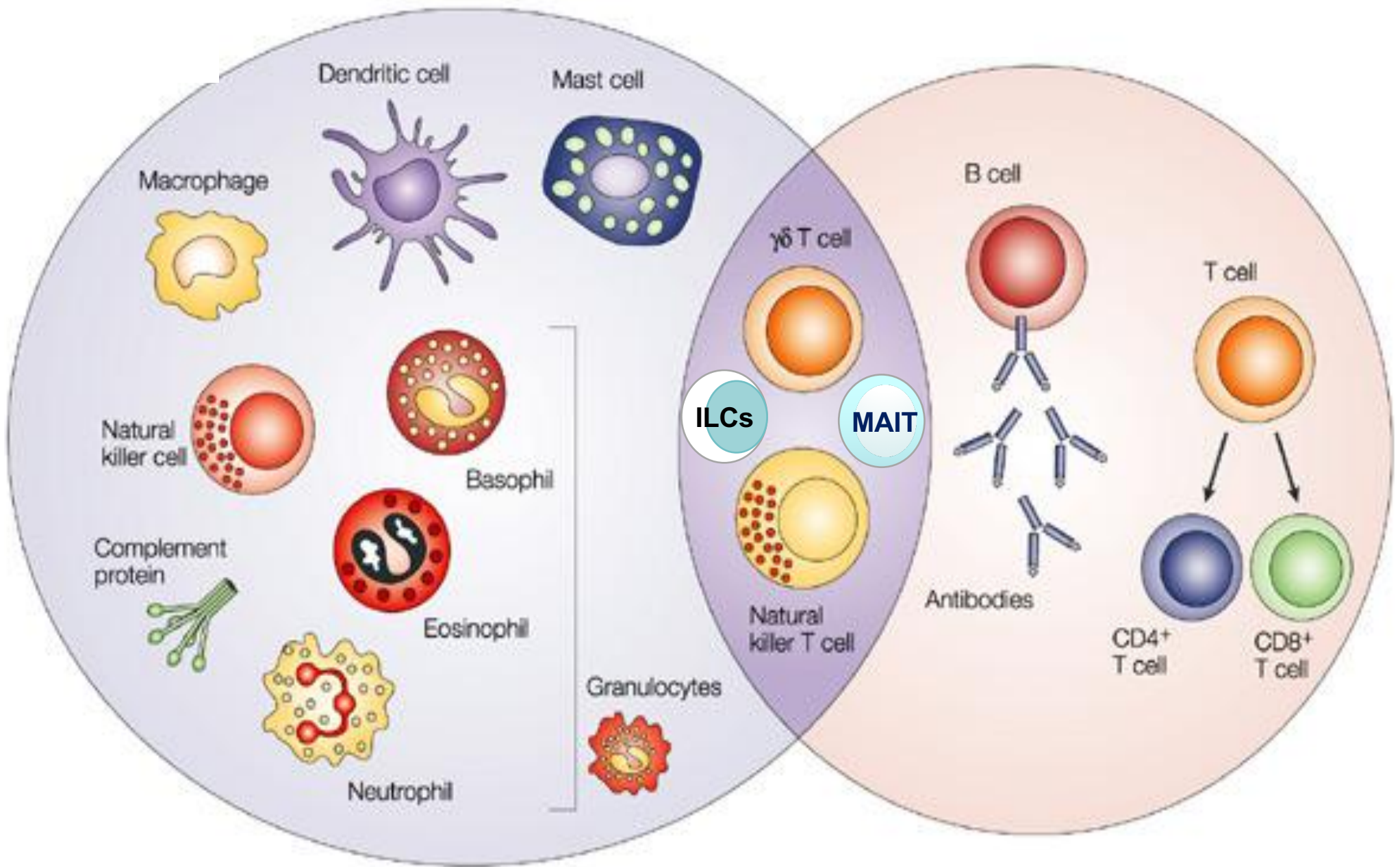
- **Monociti** (circolanti nel sangue) e **macrofagi** (residenti nei tessuti): fagociti, riconoscono i microbi e li fagocitano uccidendoli all'interno dei fagolisosomi
- **Granulociti: neutrofili o leucociti polimorfonucleati** (fagociti), **eosinofili** e **basofili** (rilasciano il contenuto dei granuli, difesa contro parassiti e coinvolgimento in reazioni di malattie allergiche)
- **Mastociti** (residenti nei tessuti): rilasciano il contenuto dei granuli durante le reazioni allergiche e sono mediatori nella difesa dai 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 differenziamento in **plasmacellule** secernono gli anticorpi (**Ig o Ab**).
- **Cellule natural killer (NK):** cellule ricche di granuli che uccidono cellule infettate o tumorali 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

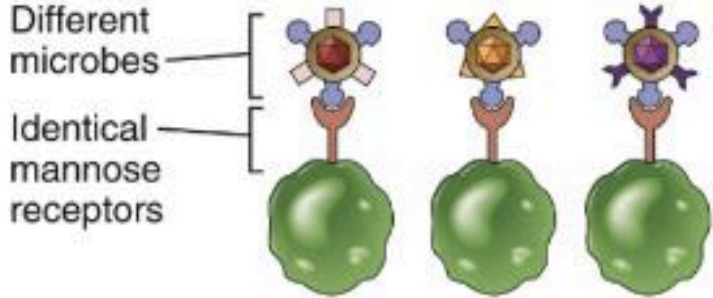
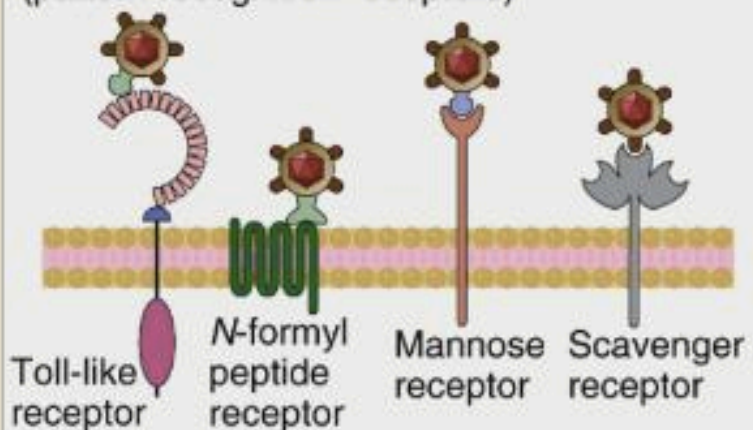
Fagociti: **neutrofil**, **macrofagi** ingeriscono ed eliminano i patogeni

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) 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) 
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

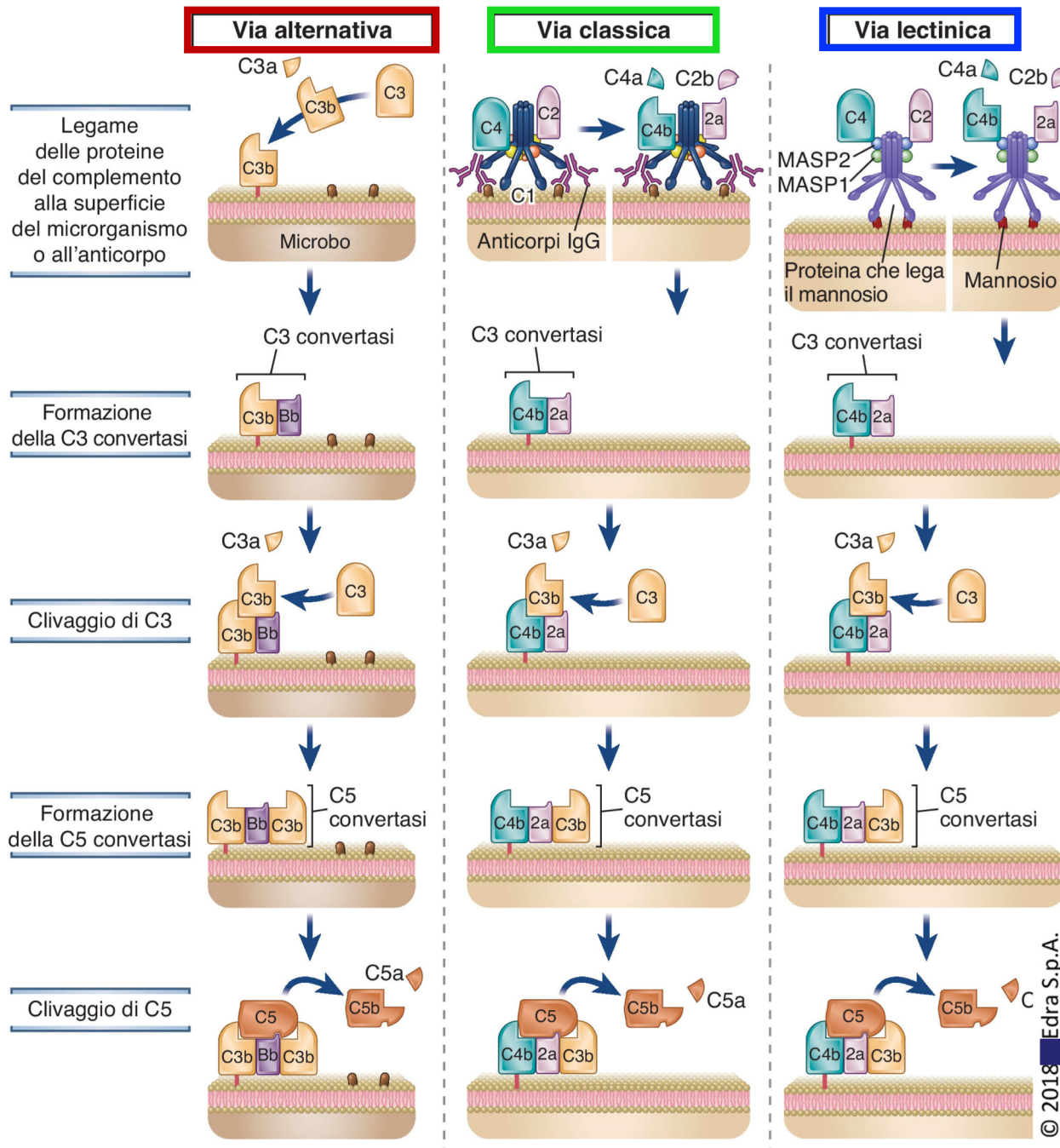
PAMPs e **DAMPs** sono riconosciuti dai **PRR** Pattern Recognition Receptors (recettori per profili molecolari)

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

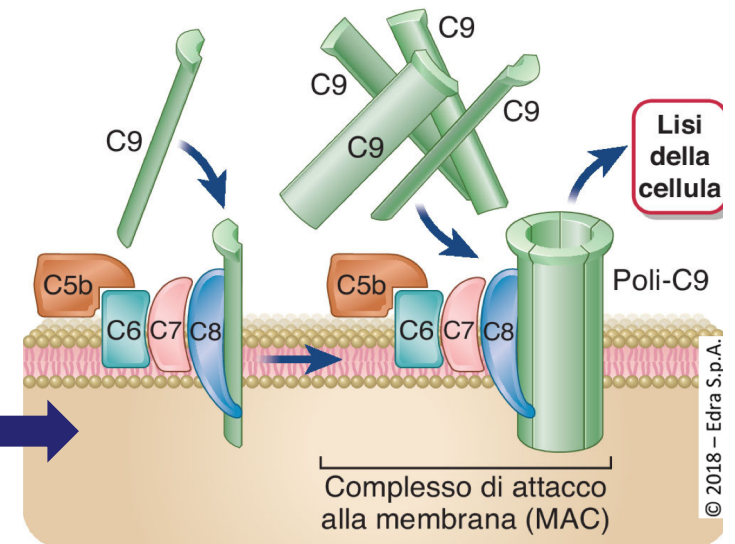
- **Infiemmazione:** reazione complessa e protettiva dell'immunità innata (si instaura in presenza di agenti patogeni o danno tissutale) con produzione di citochine e chemochine ed altri fattori da parte delle cellule dell'immunità innata (macrofagi, cellule dendritiche, mastociti) che favorisce il richiamo e l'accumulo di altri leucociti circolanti (neutrofili, monociti etc) e l'aumento della concentrazione delle proteine plasmatiche nel sito dell'infezione o di danno tissutale. Il processo è accompagnato da alterazioni dell'endotelio dei vasi sanguigni che favoriscono il reclutamento leucocitario.
- **Risposta antivirale:** produzione di citochine (**interferoni di tipo I**) con attività antivirale (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:

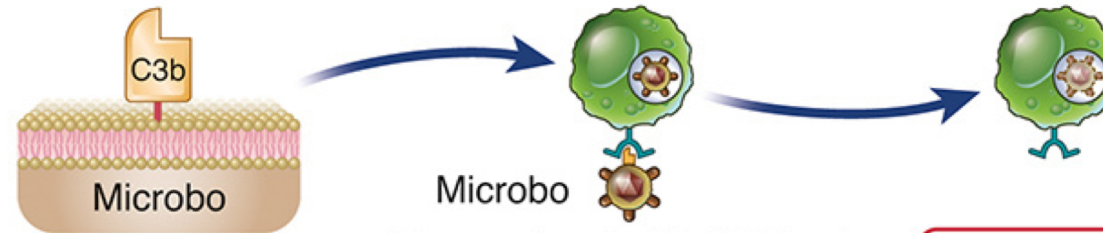
- **Formazione del MAC e lisi del batterio**
- **Oponizzazione e potenziamento della fagocitosi**
- **Reclutamento e attivazione dei leucociti → infiammazione**



Funzioni biologiche del complemento

© 2022 Edra SpA per uso didattico

A Opsonizzazione e fagocitosi

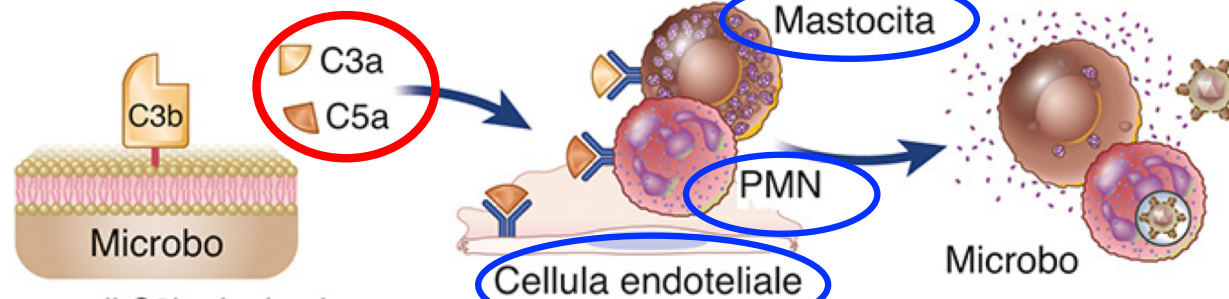


Legame di C3b (o di C4b) al microbo (opsonizzazione)

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

Fagocitosi del microbo

B Stimolazione delle reazioni infiammatorie

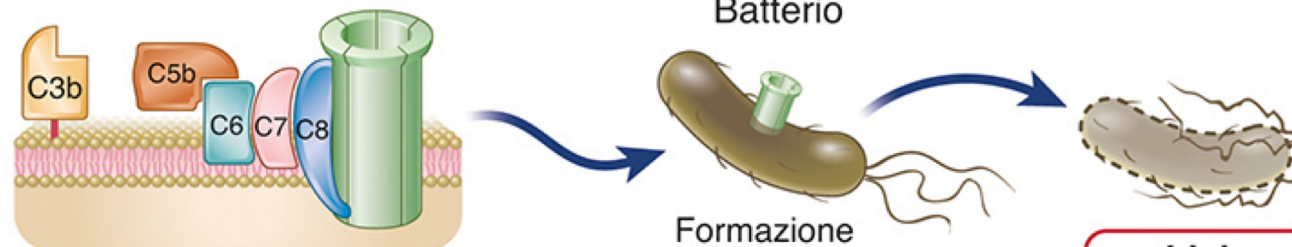


Legame di C3b al microbo, rilascio di C3a; proteolisi di C5, rilascio di C5a

Reclutamento e attivazione dei leucociti da parte di C5a e C3a

Eliminazione dei microbi da parte dei leucociti

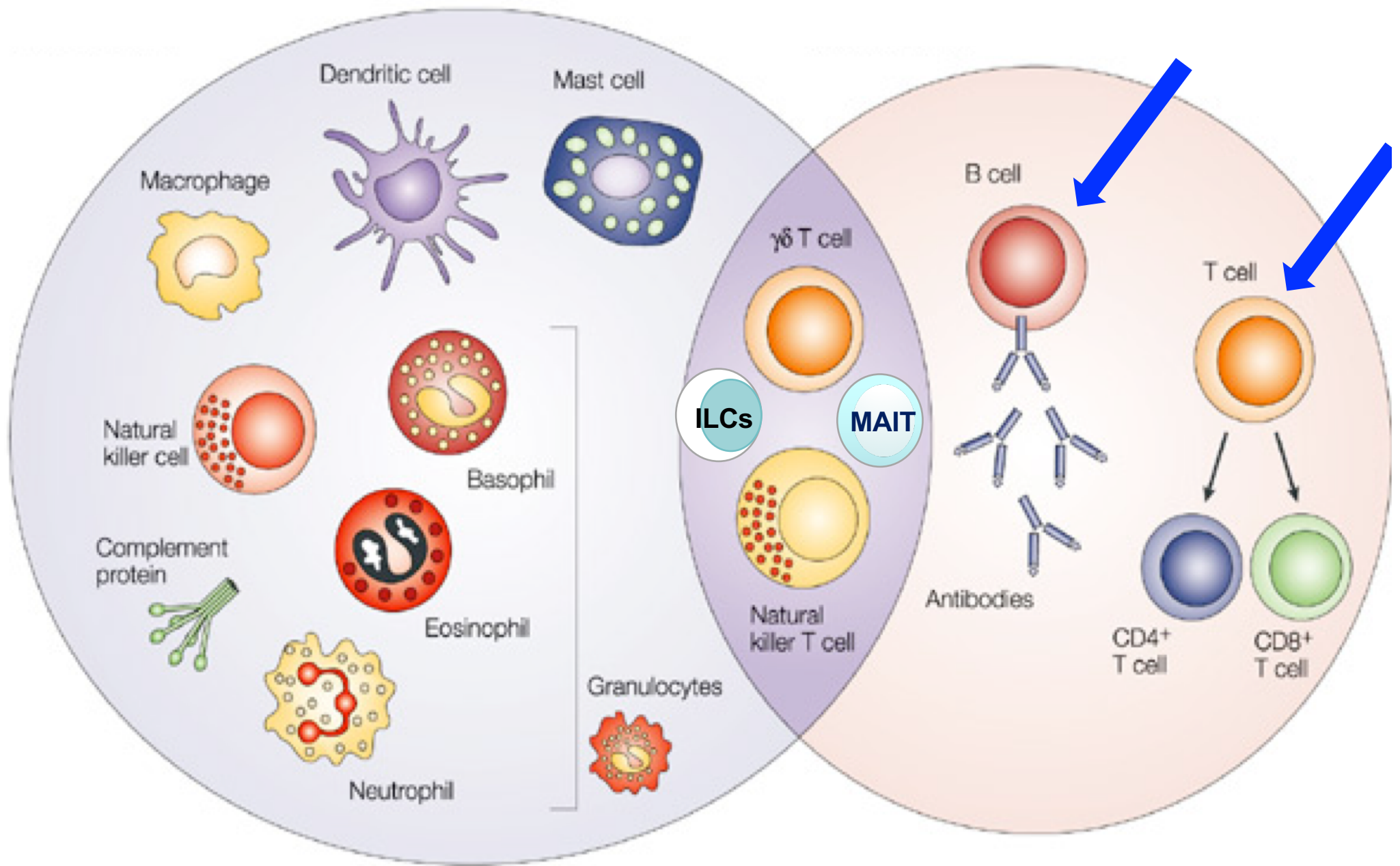
C Citolisi mediata dal complemento



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

Formazione del complesso d'attacco alla membrana (MAC)


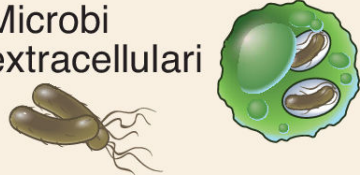

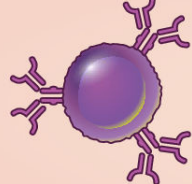

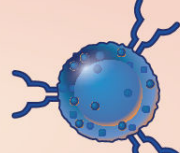
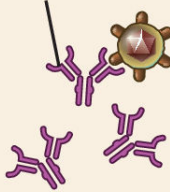
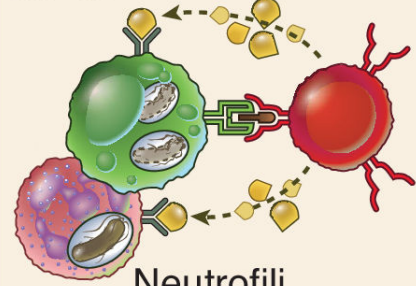
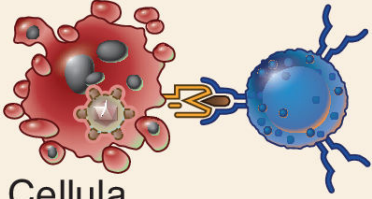
Lisi osmotica del batterio



**Innate immunity
(rapid response)**

**Adaptive immunity
(late response)**

Tipi di immunità adattativa

	Immunità umorale	Immunità cellulare	
Microbo	 Microbi extracellulari	 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

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

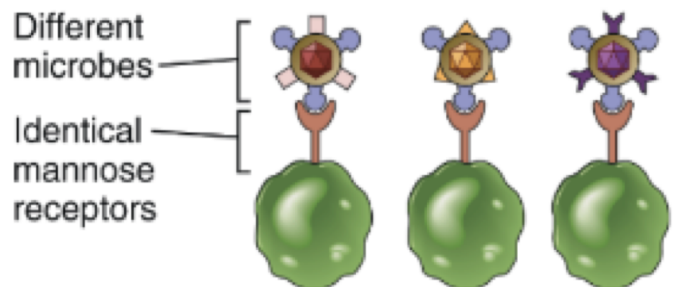

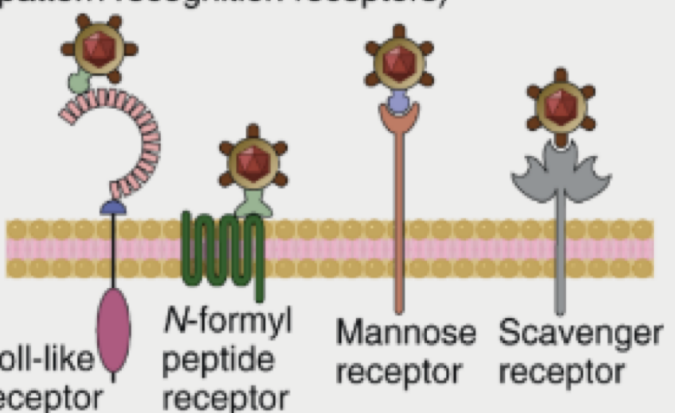

Mancanza di reattività al self

Si

Si

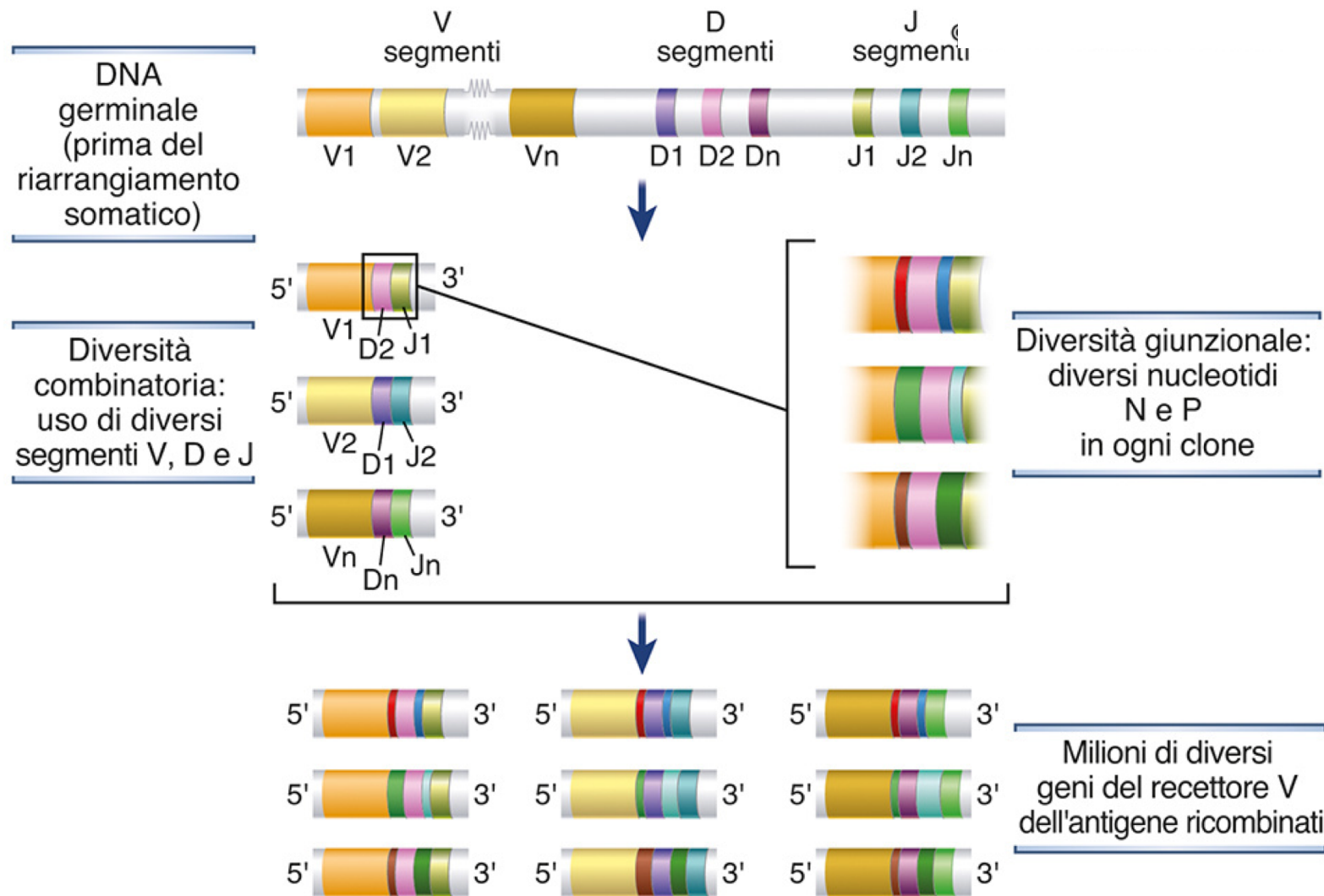
Meccanismi effettori comuni per la distruzione dei patogeni

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)

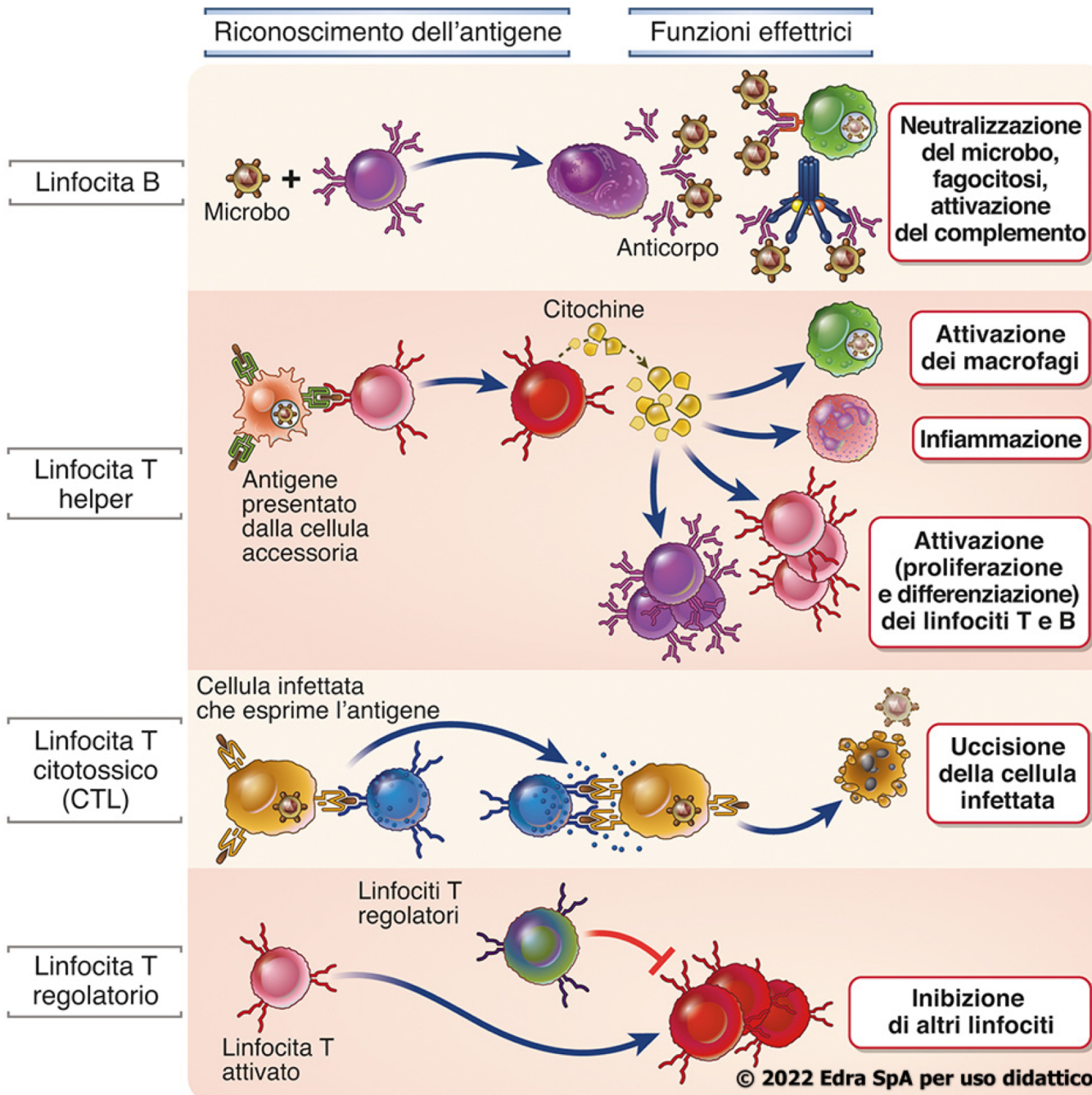


Meccanismi che creano la diversità dei recettori per l'antigene (TCR e BCR)



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

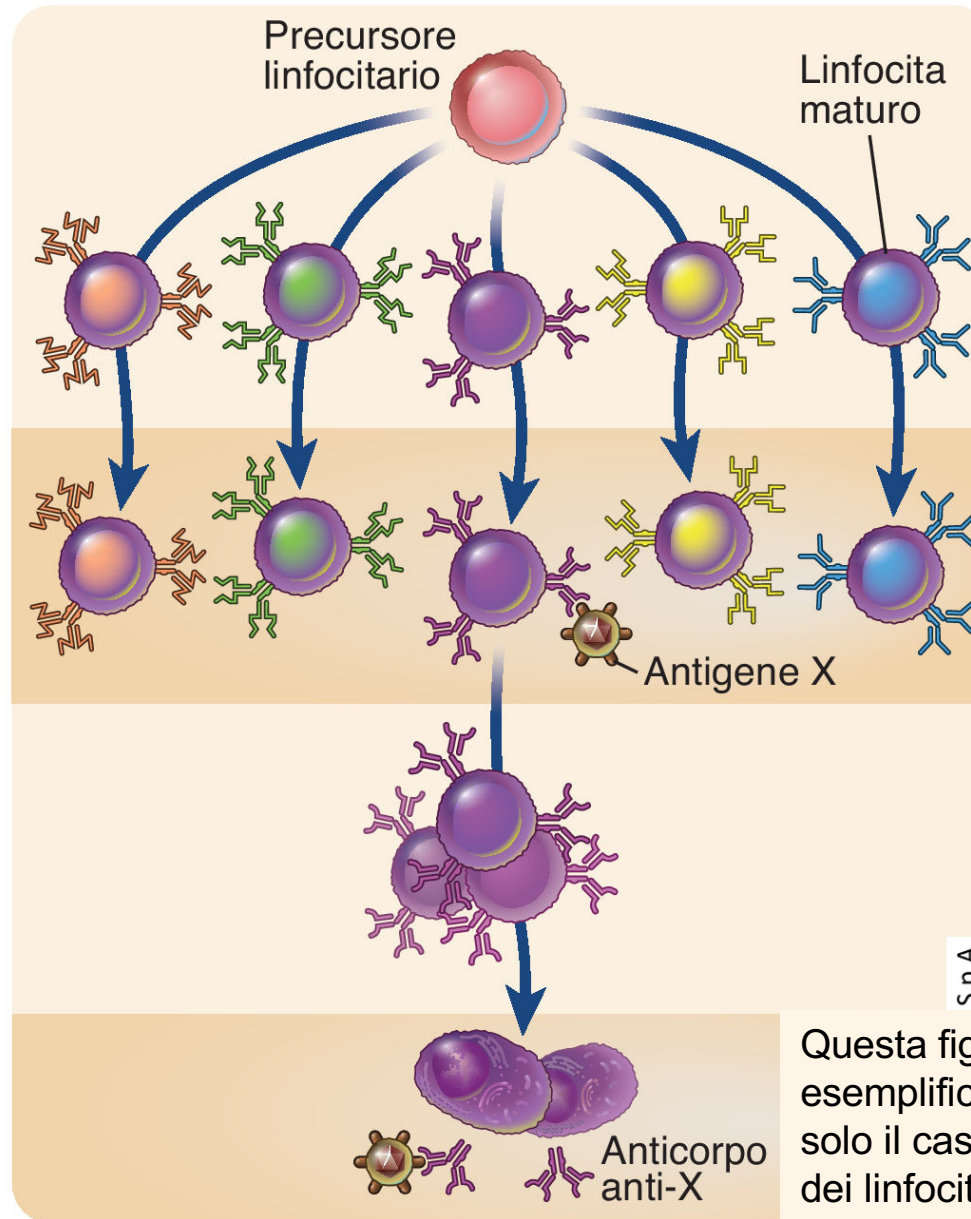
I linfociti

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



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**

Questa figura esemplifica solo il caso dei linfociti B

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

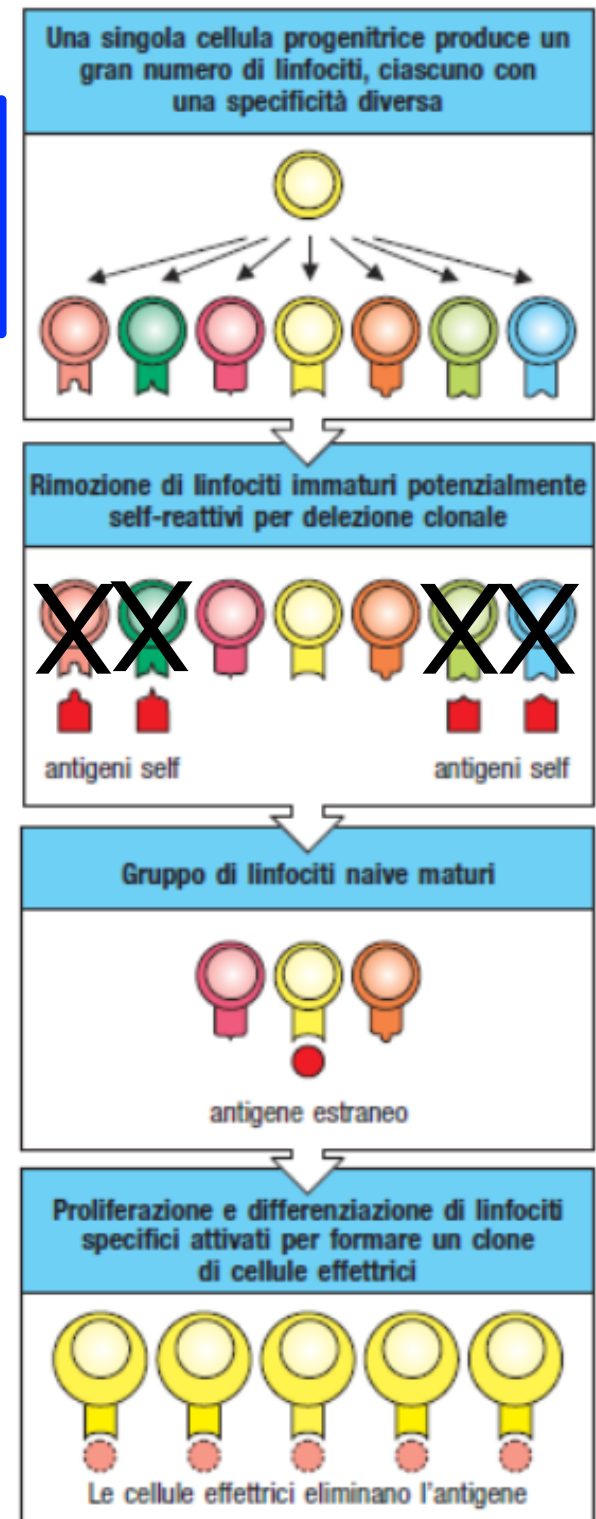
Postulati dell'ipotesi della selezione clonale

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

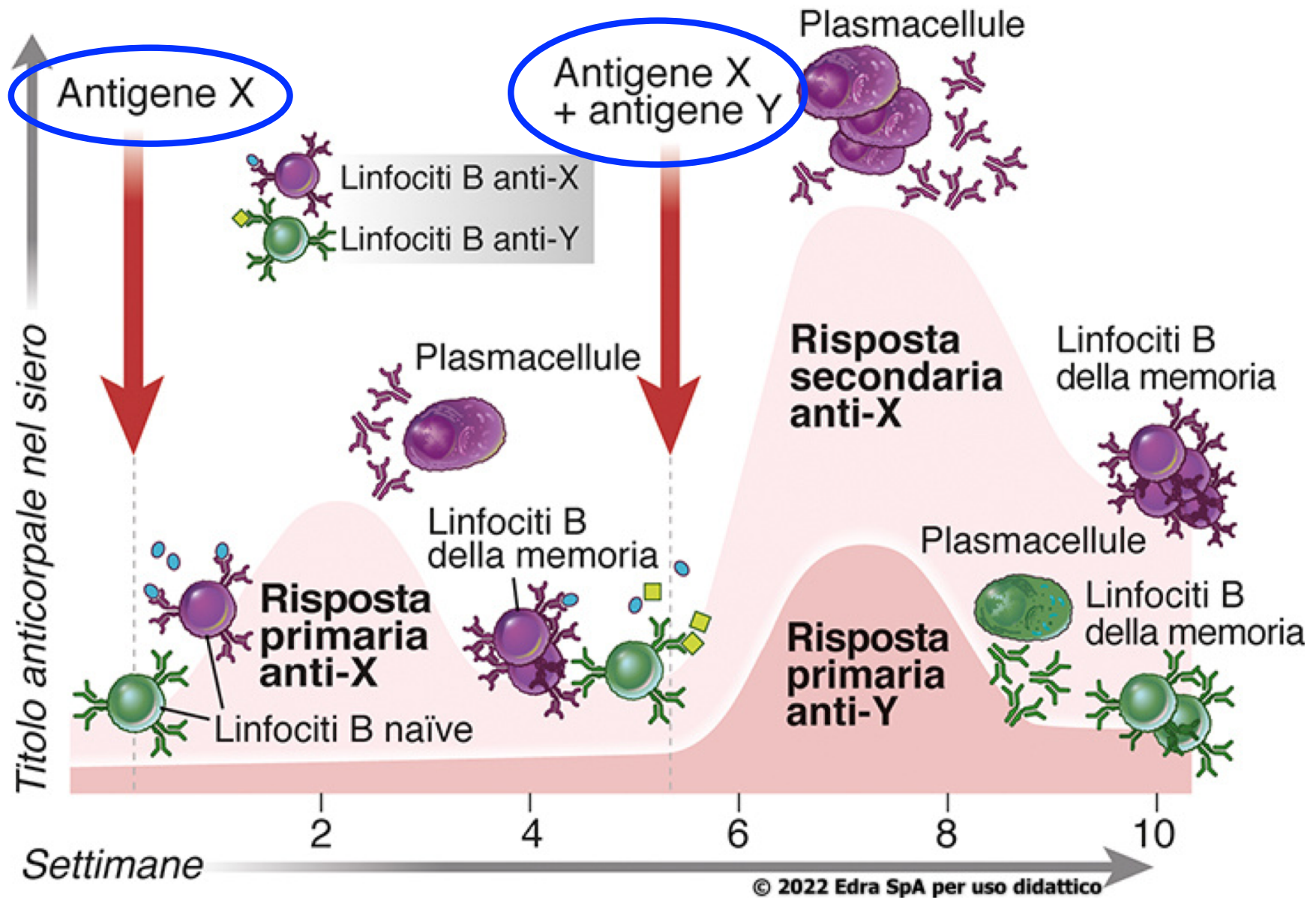
L'interazione tra una molecola estranea e il recettore linfocitario capace di legare quella molecola con elevata affinità porta all'**attivazione** del linfocita

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.

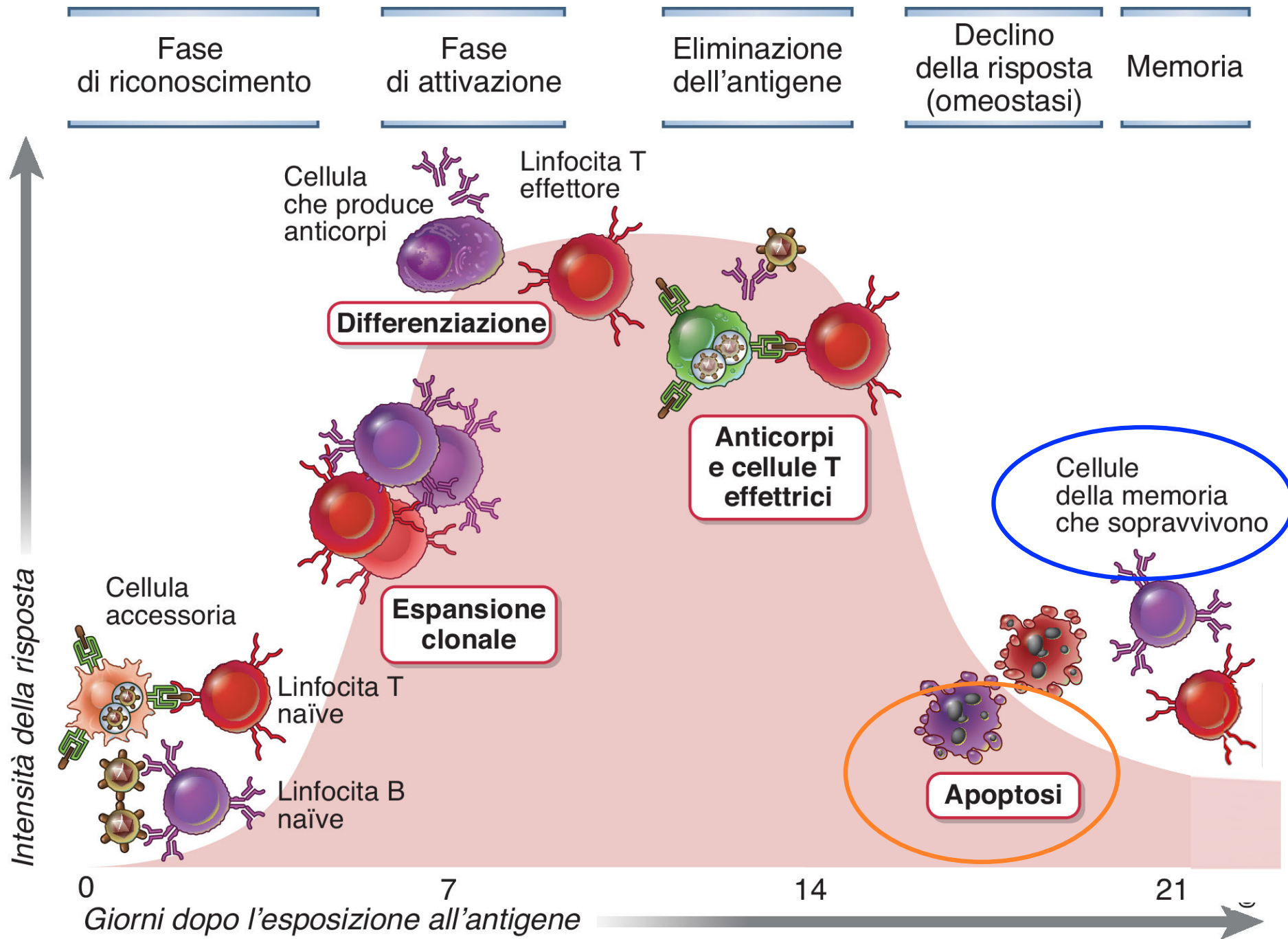
Specializzazione: a seconda del tipo di microbo si attiveranno risposte specializzate con produzione di particolari anticorpi o citochine o attività cellulari.

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**.

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

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.

Fasi della risposta immune adattativa



I linfociti T richiedono la presentazione dell'antigene da parte di cellule presentanti l'antigene (APC; antigen presenting cell)

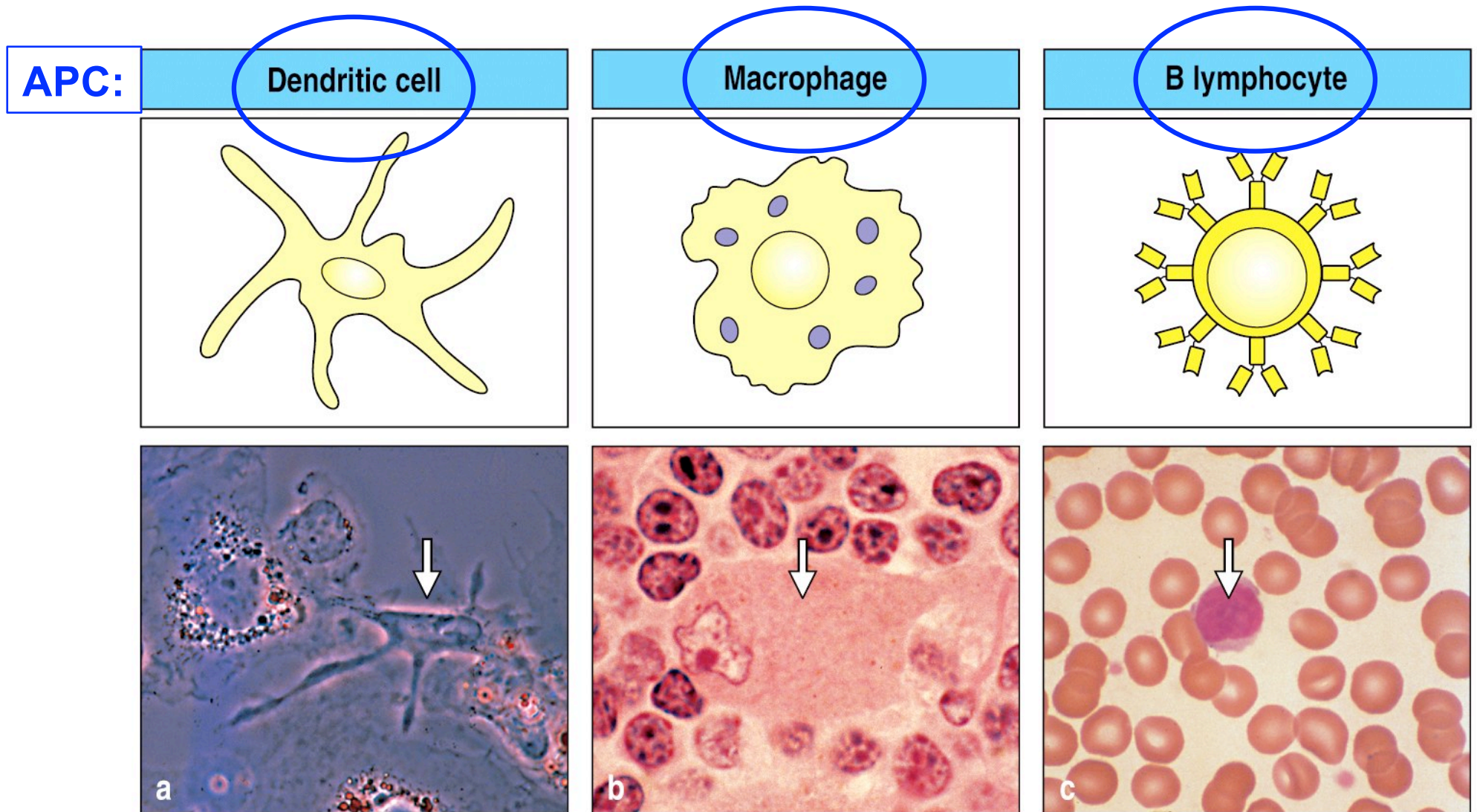
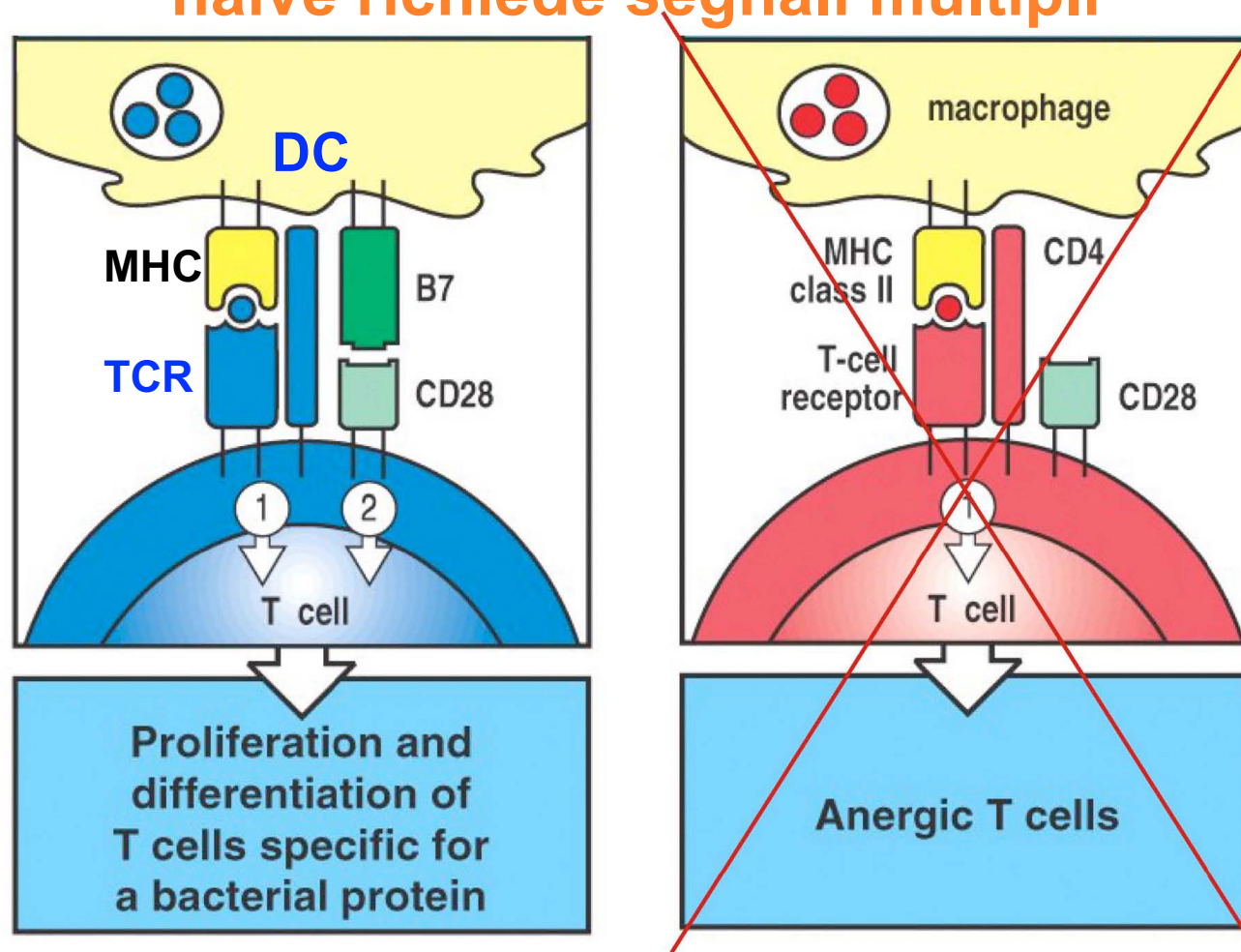


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

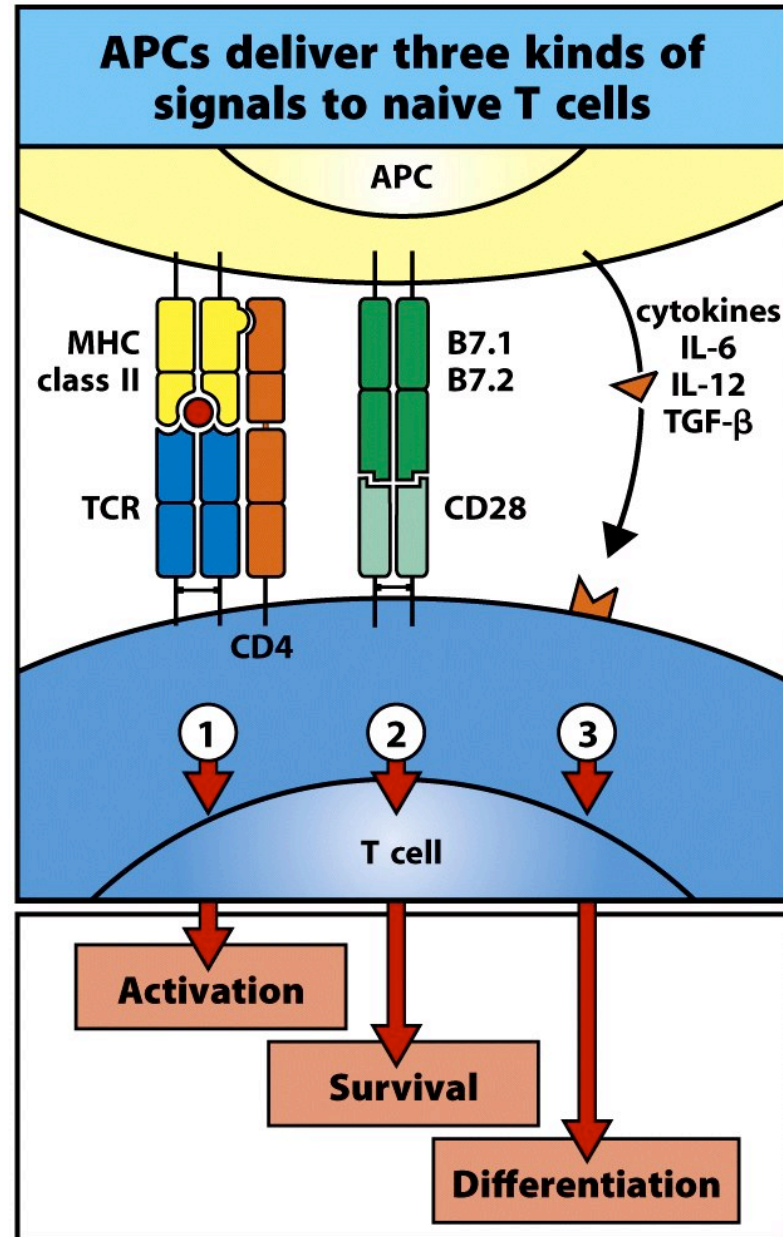
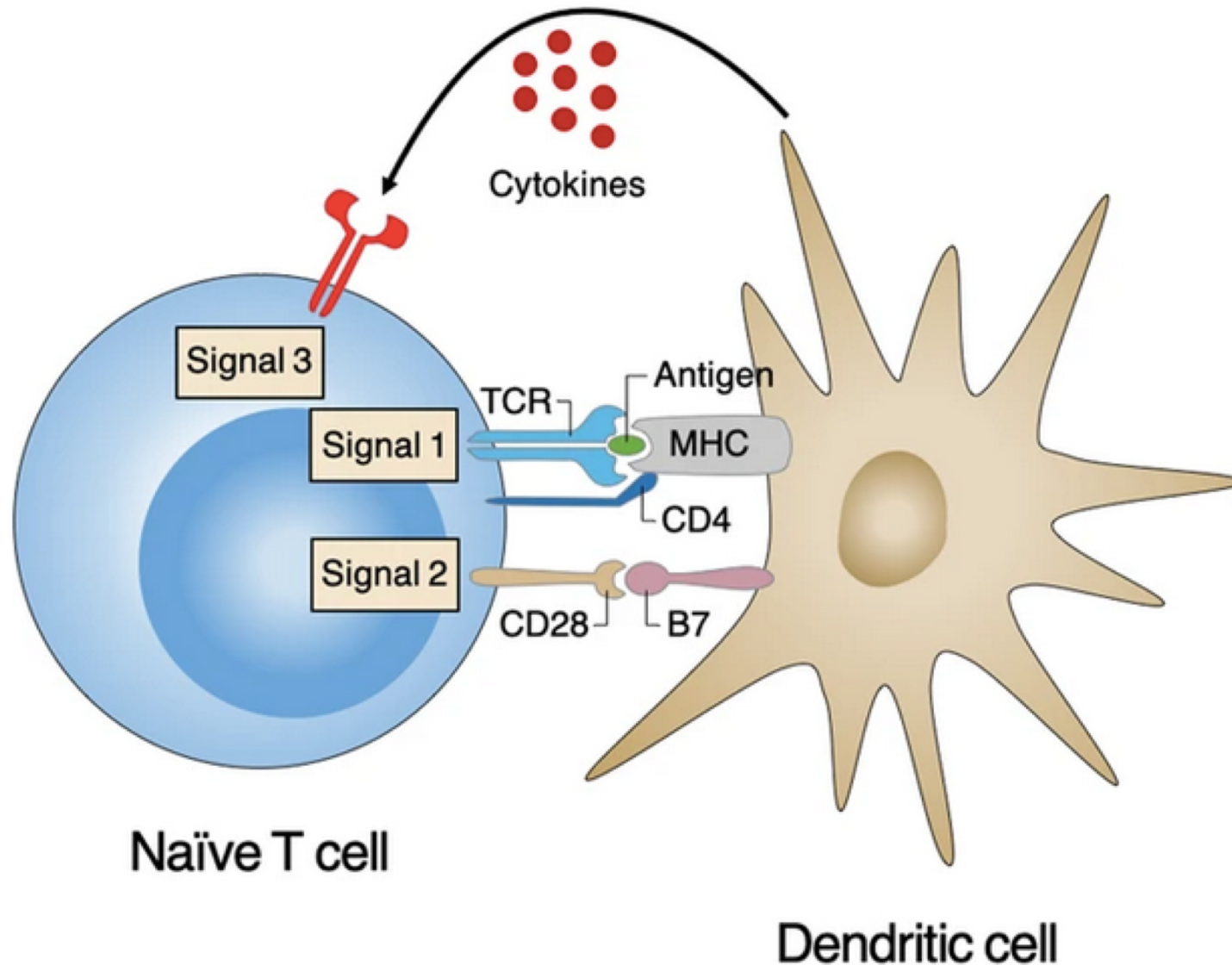


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

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.