



la Scienza a portata di mano

Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

*L'immunità adattativa:
i linfociti T (I)*



Anno Accademico 2024-2025

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

2

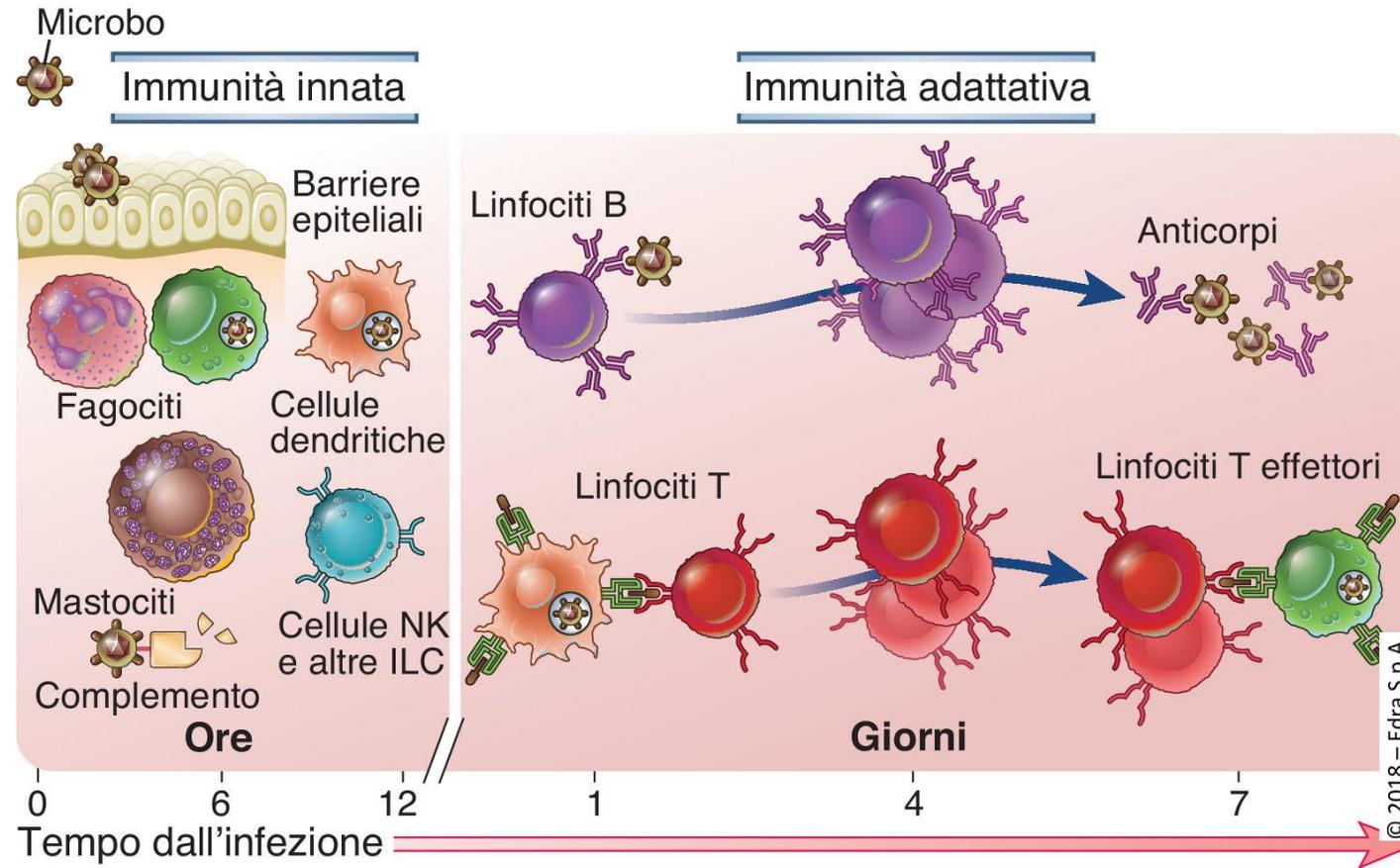
Due tipi di risposta immunitaria:

I diversi meccanismi della risposta immunitaria possono essere raggruppati in due categorie principali:

1) Risposta immunitaria **innata o naturale**, precoce, sempre presente, che interviene subito e riconosce molecole comuni e diffuse tra microrganismi diversi. Protezione iniziale, prima linea di difesa.

2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specifica le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).

La risposta immunitaria innata e adattativa



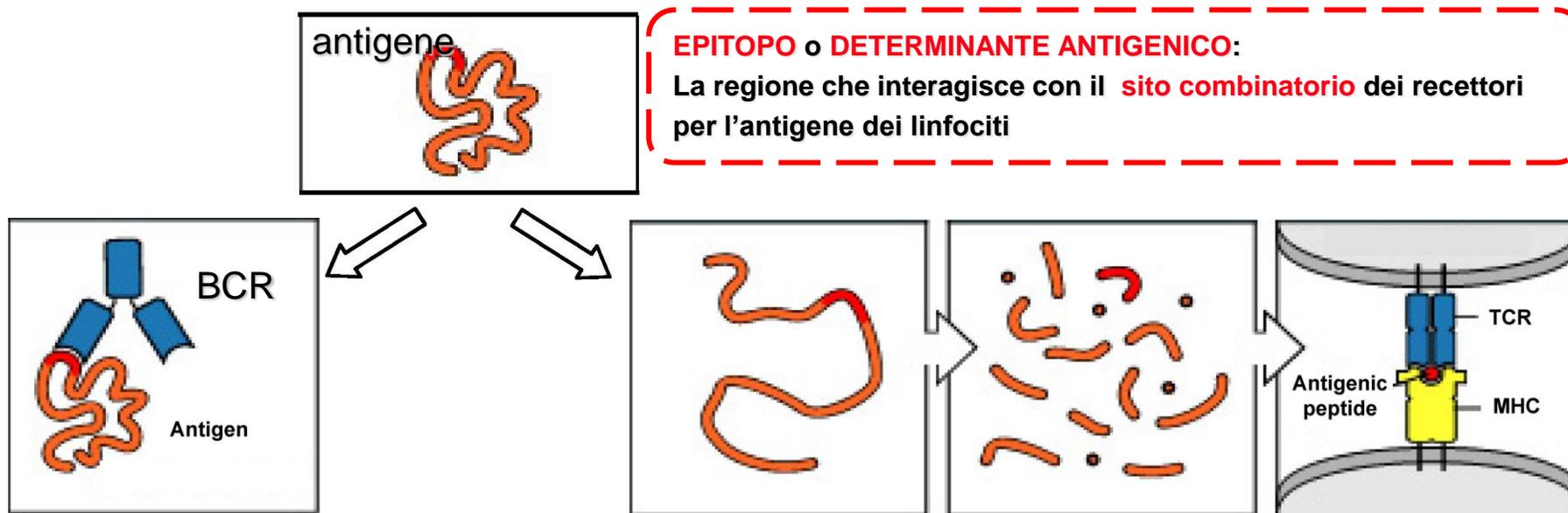
Assenza di memoria
Bassa specificità

Dotata di memoria
Alta specificità (antigene-specifica)

Innata: piante, insetti

Adattativa: vertebrati (ca.360 milioni di anni)

I linfociti T e B «vedono» l'antigene in maniera diversa!



B

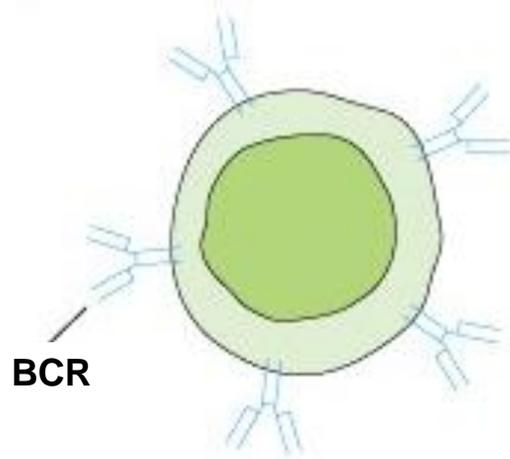
- Nativo, solubile
- Idrofilico, accessibile
- Lineare o conformazionale
- Proteine, lipidi, polisaccaridi
- Affinità= 10^{-7} - 10^{-11} M, aumenta durante la risposta

T

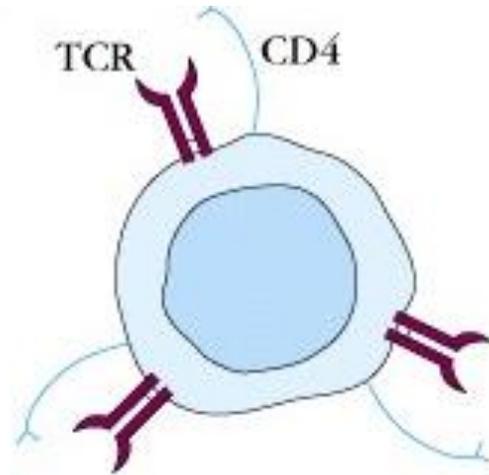
- Denaturato, lineare
- Associato con le molecole MHC
- Richiede un processamento
- I co-recettori CD4 e CD8 partecipano
- Soprattutto proteine
- Affinità= 10^{-5} - 10^{-7} M

Le diverse popolazioni di linfociti ed i loro recettori

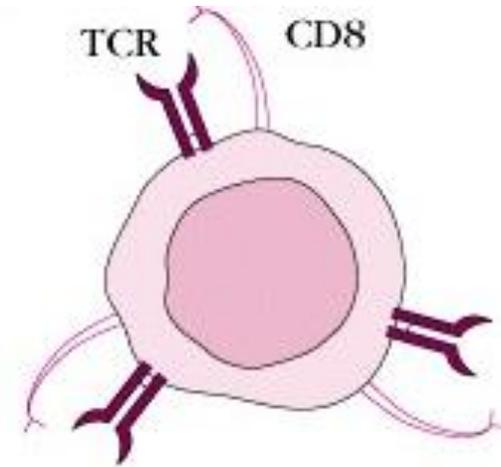
Linfociti B



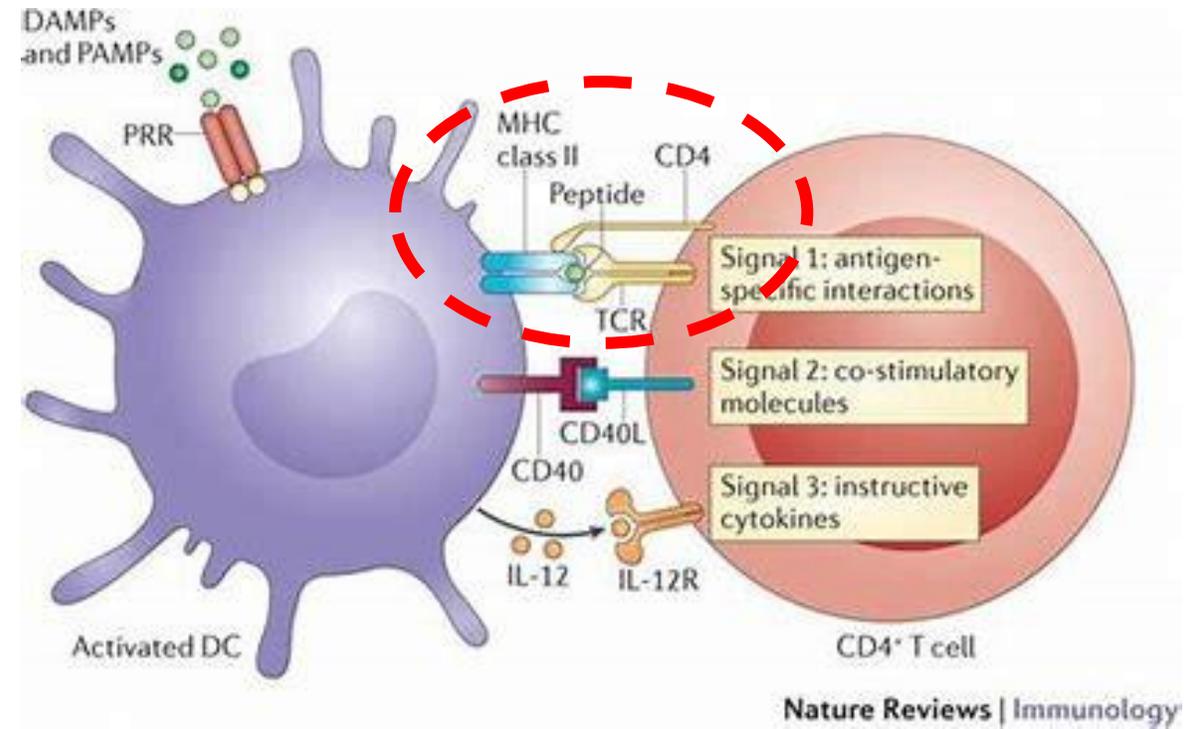
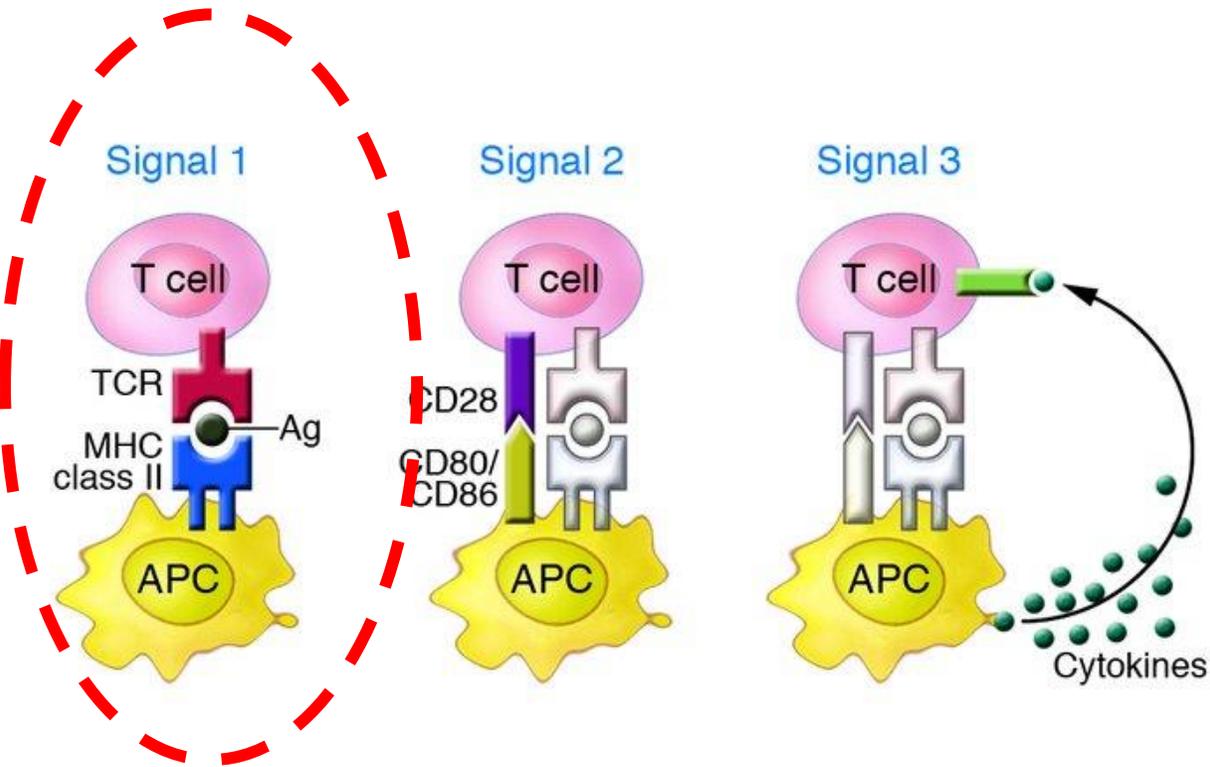
Linfociti T helper



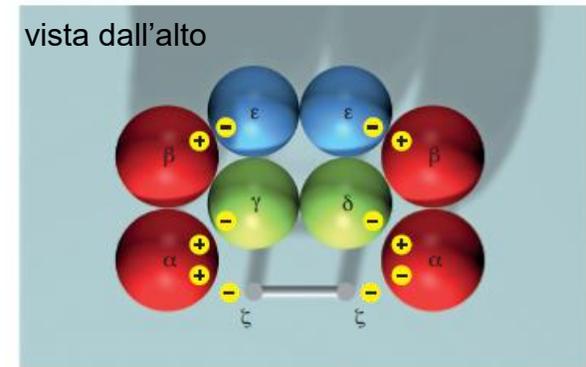
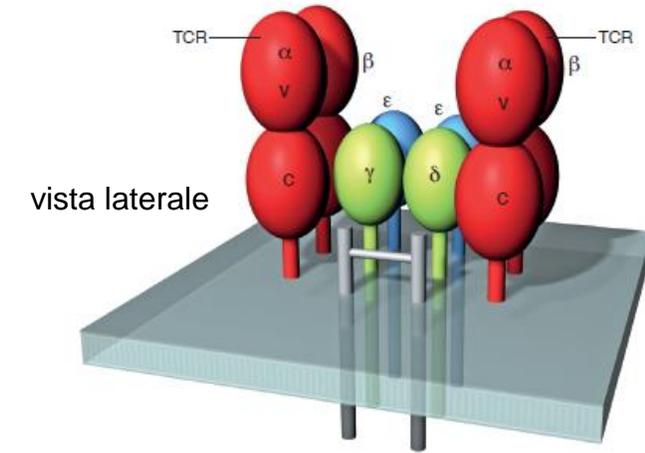
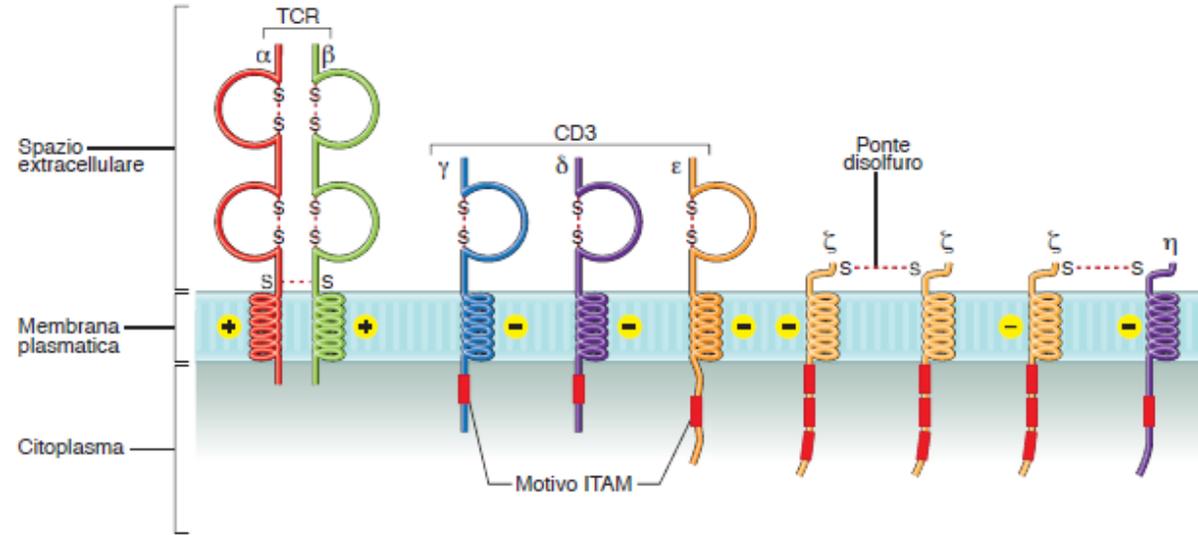
Linfociti T citotossici



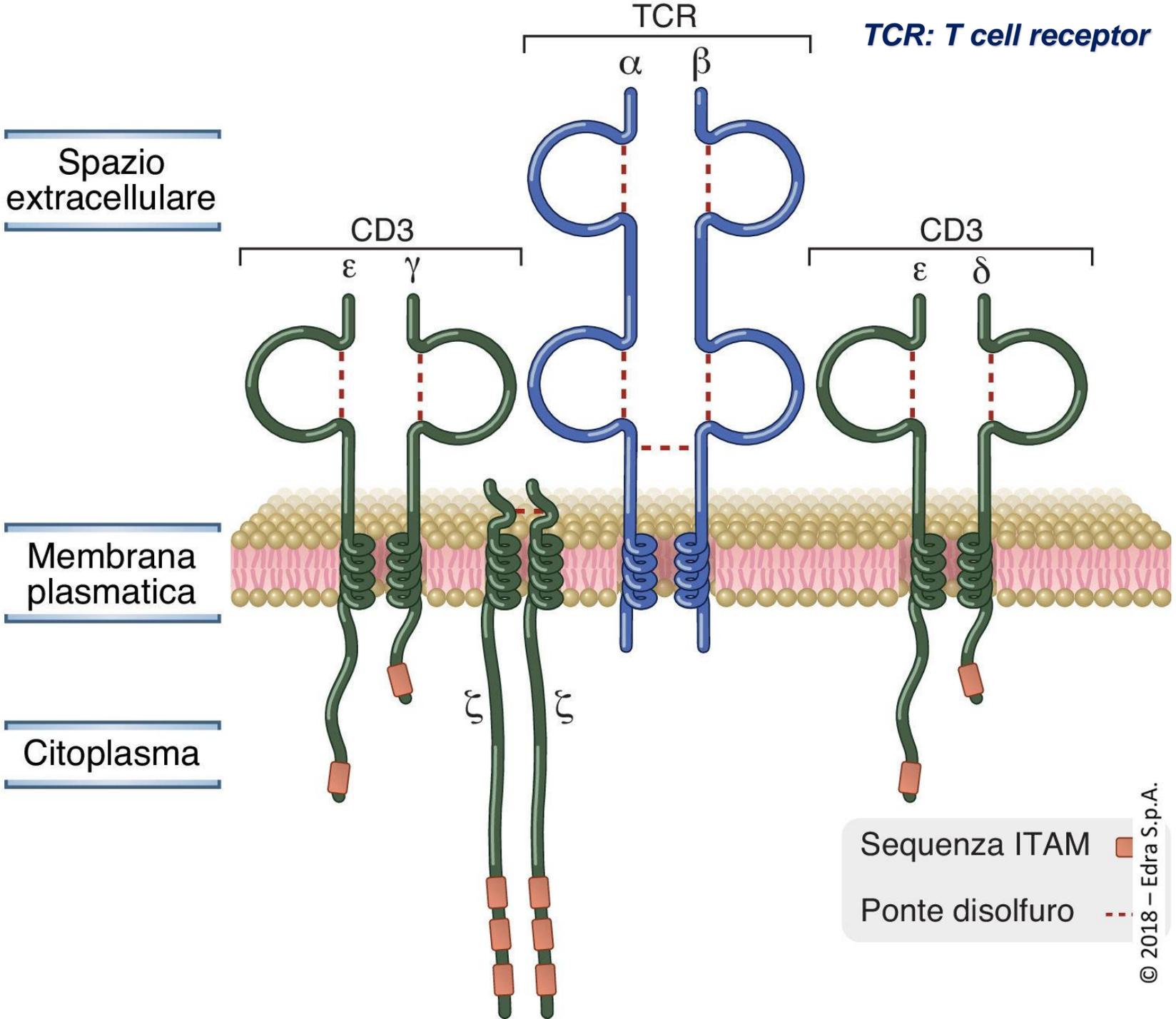
L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T RICHIEDE 3 SEGNALI



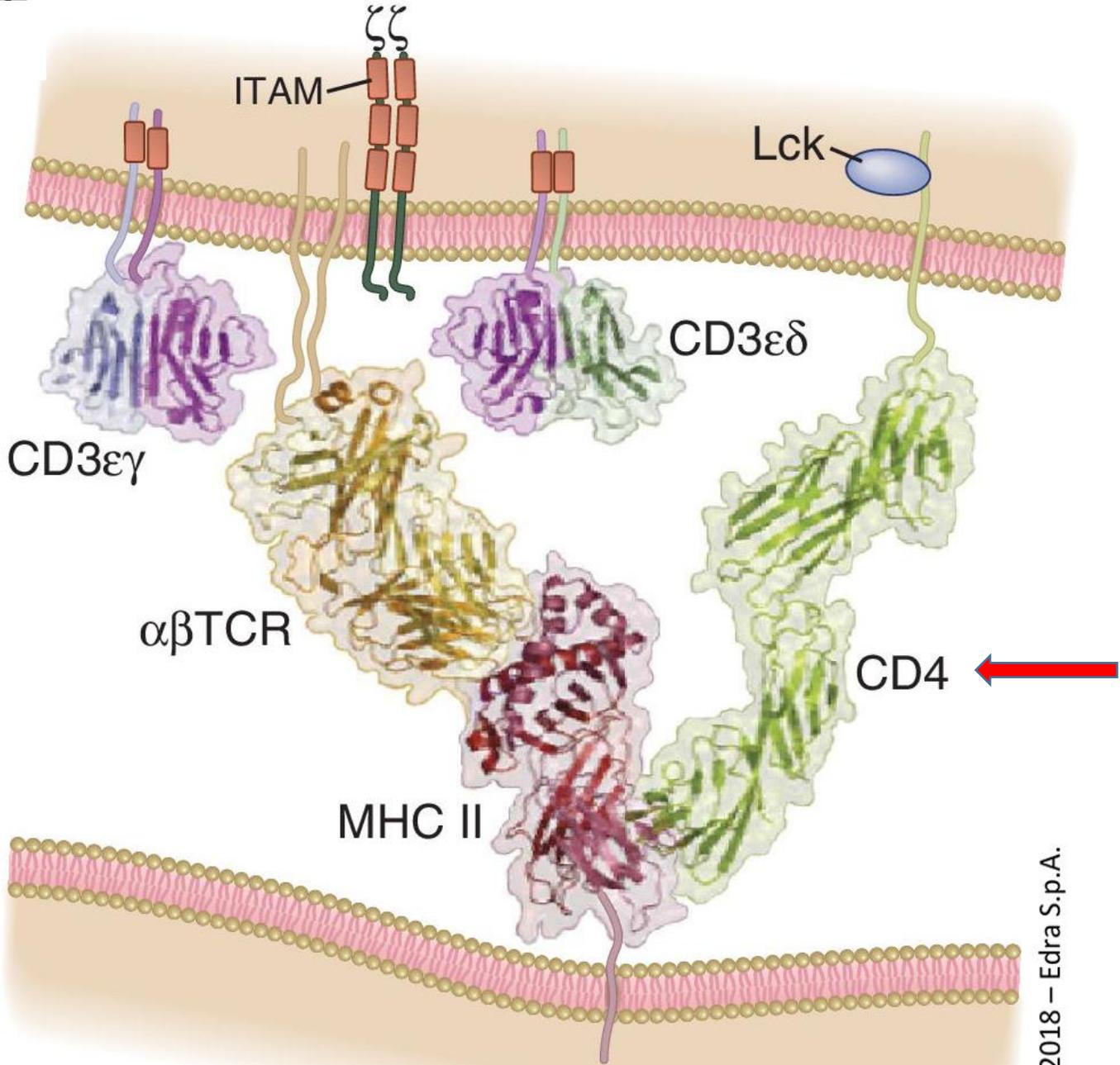
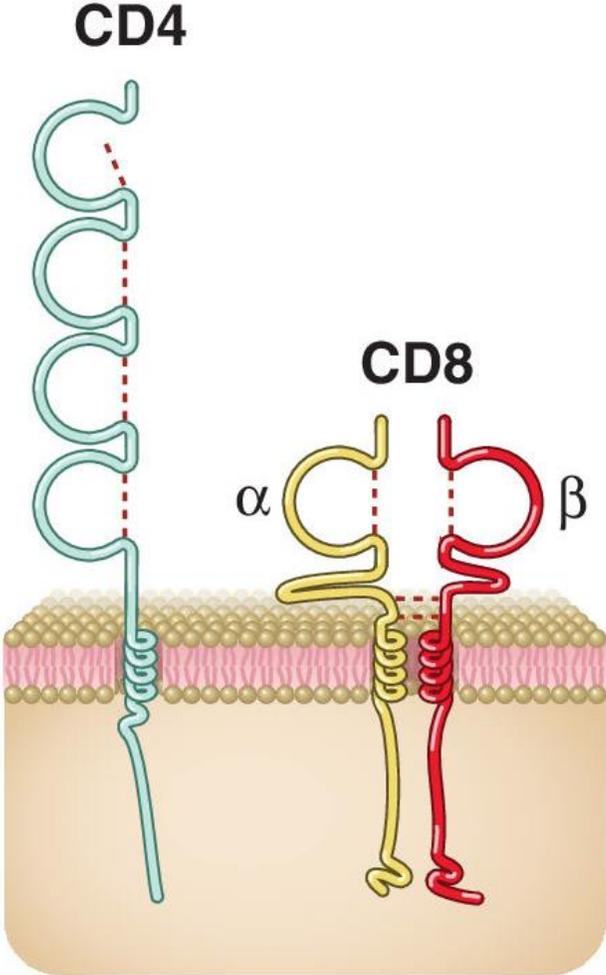
Le componenti del complesso del recettore dei linfociti T (TCR)



Le componenti del complesso del recettore dei linfociti T (TCR)

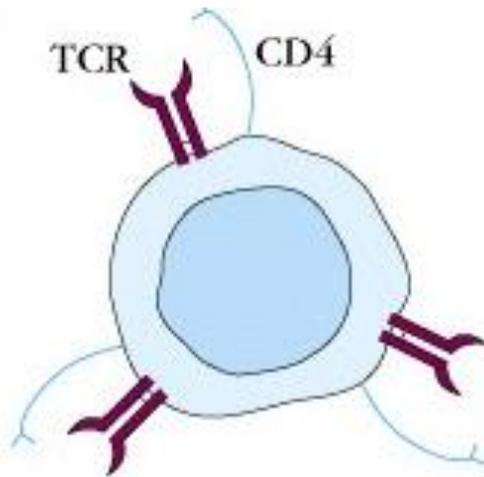
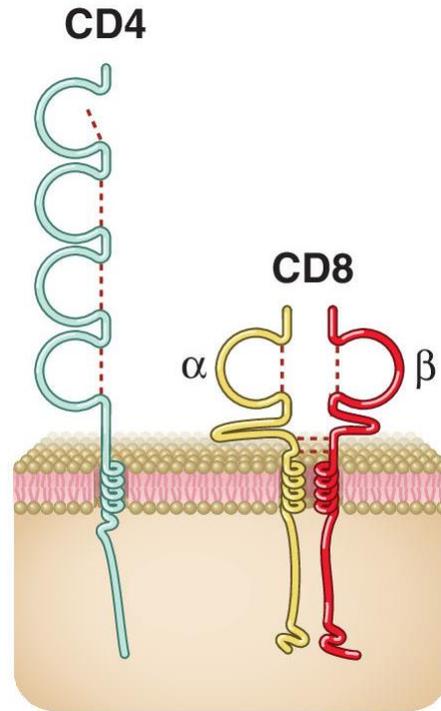


I co-recettori dei linfociti T

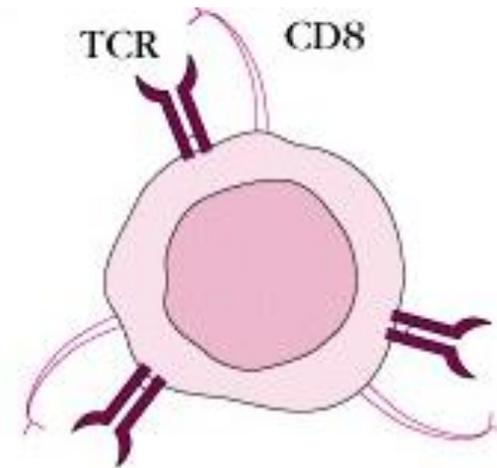


Non solo TCR...

**I co-recettori dei
linfociti T**

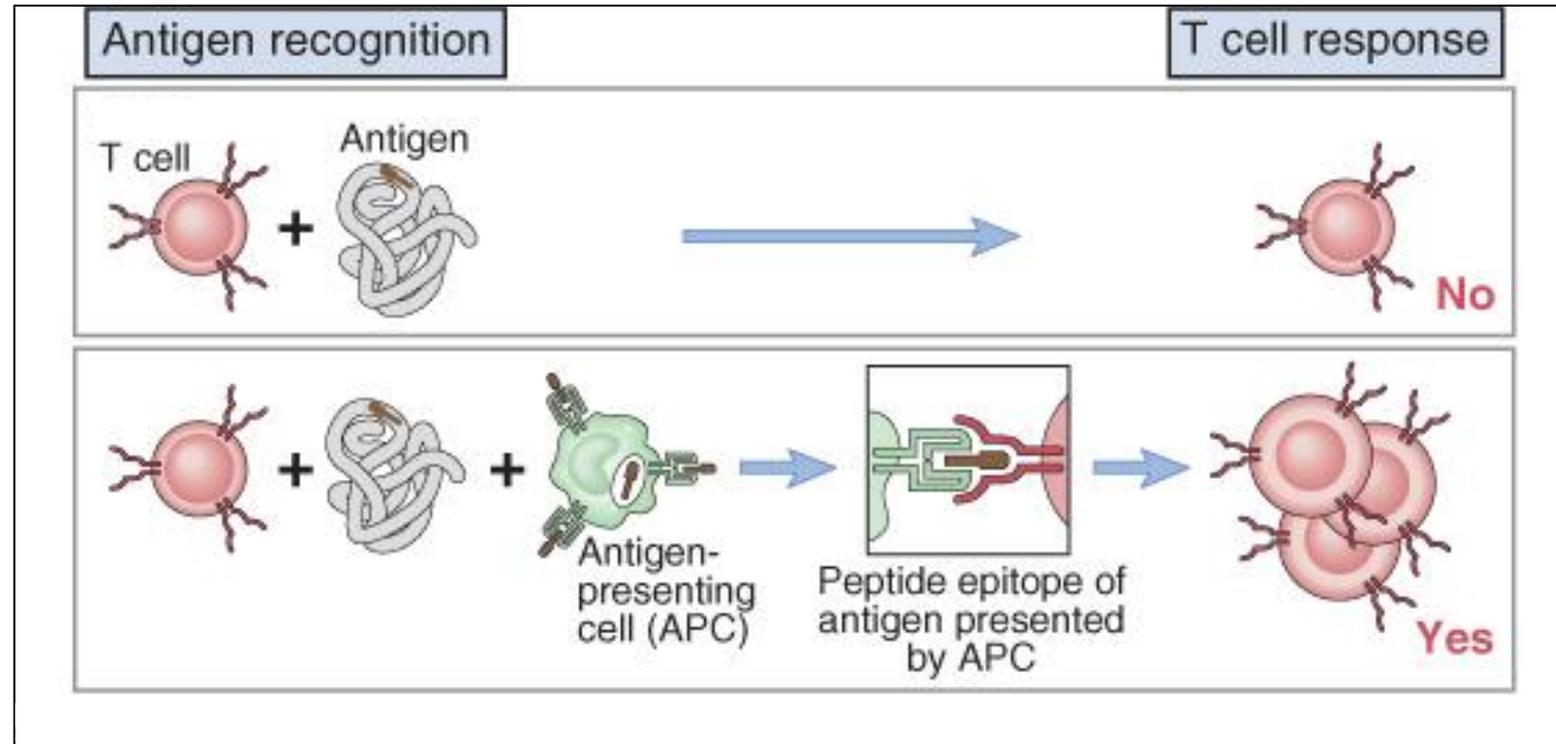


T helper



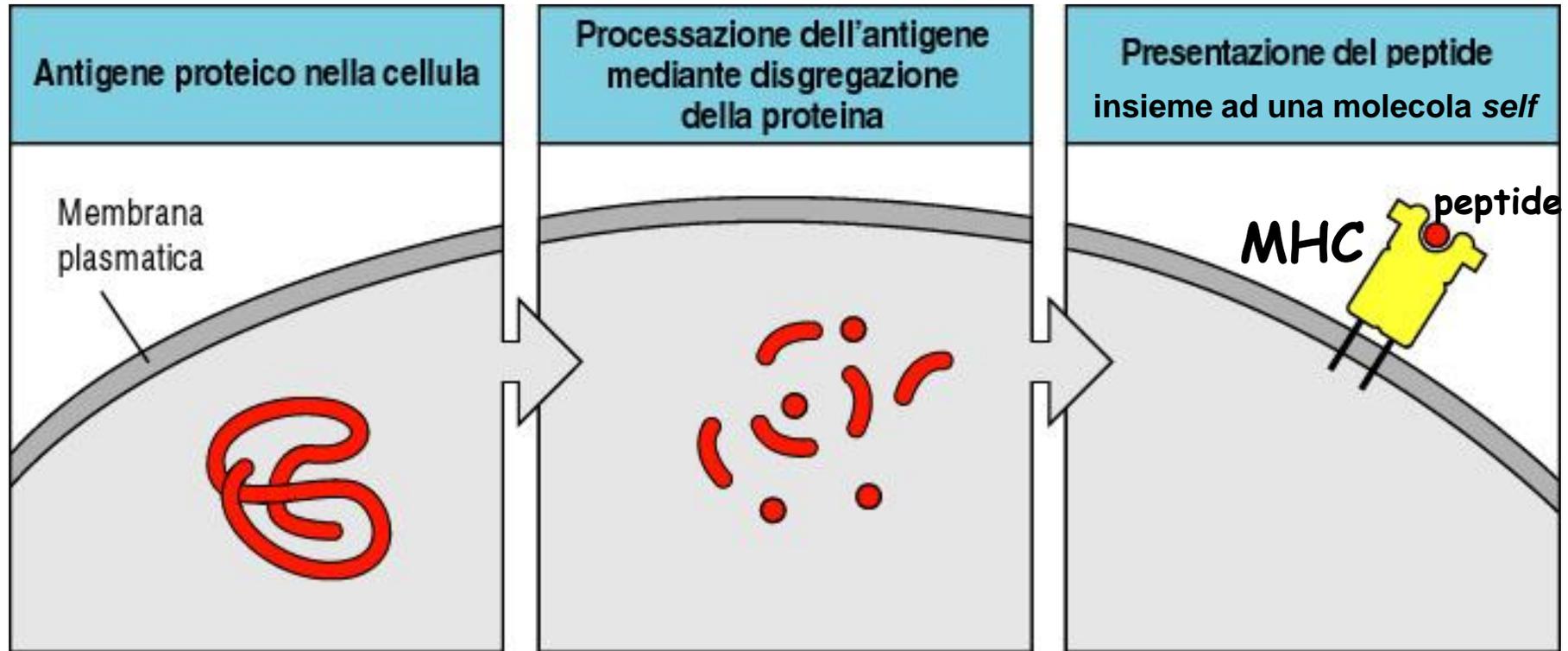
T citotossico

Il linfocita T **non** è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa...



.....ma ha bisogno dell'intervento di cellule accessorie!

Le cellule accessorie **processano e presentano** l'antigene estraneo...



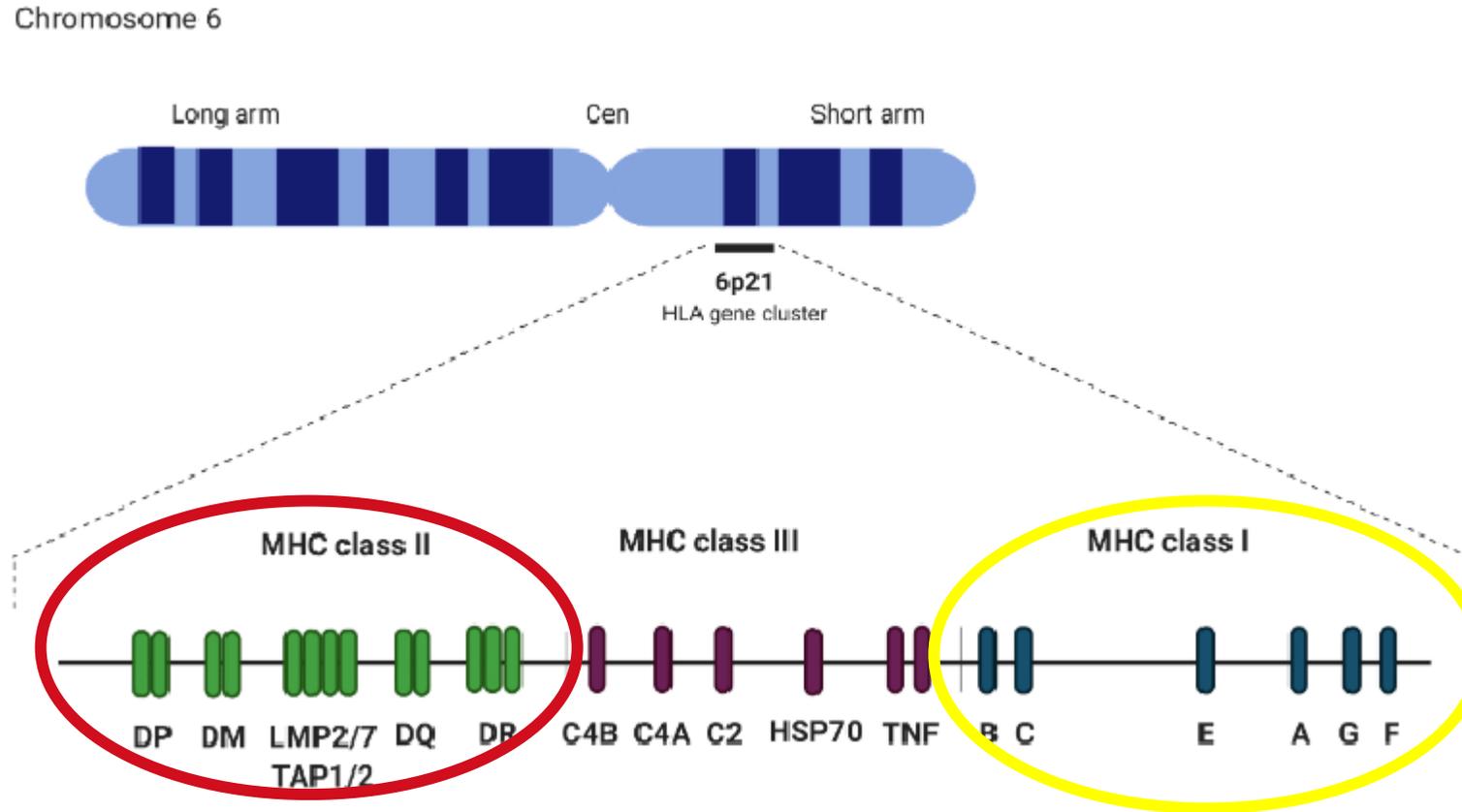
**...associato ad una molecola *self* =
la molecola del complesso maggiore di istocompatibilità
(MHC)**

MHC

COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' (Major Histocompatibility Complex)

- E' costituito da glicoproteine espresse sulla superficie cellulare che conferiscono una identità immunologica.
- È chiamato così perché storicamente è stato associato ai rigetti di trapianto.
- L'MHC ha il compito di segnalare ai linfociti T la presenza all'interno della cellula di antigeni alterati o estranei.

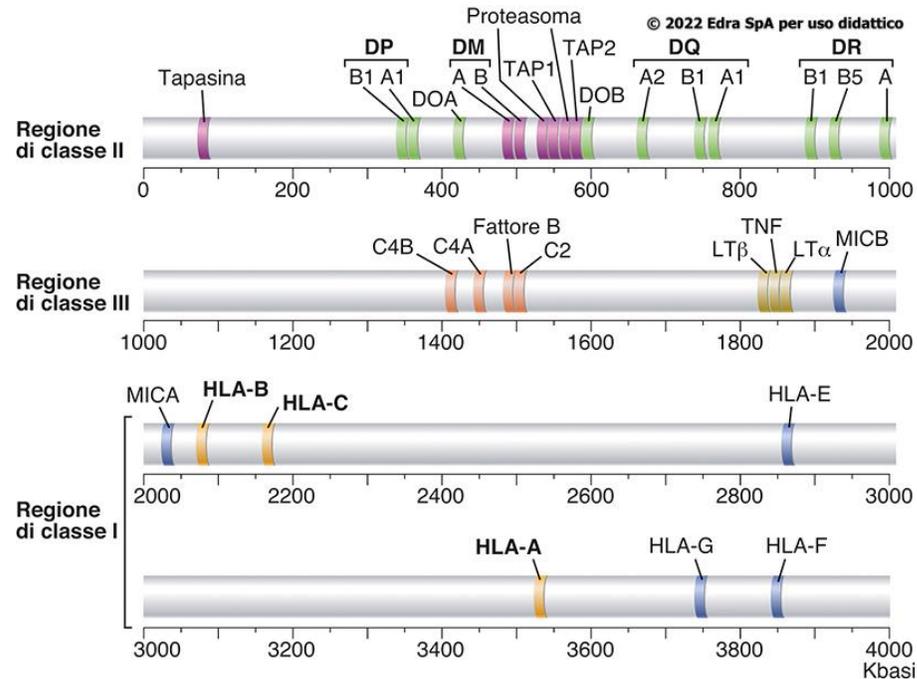
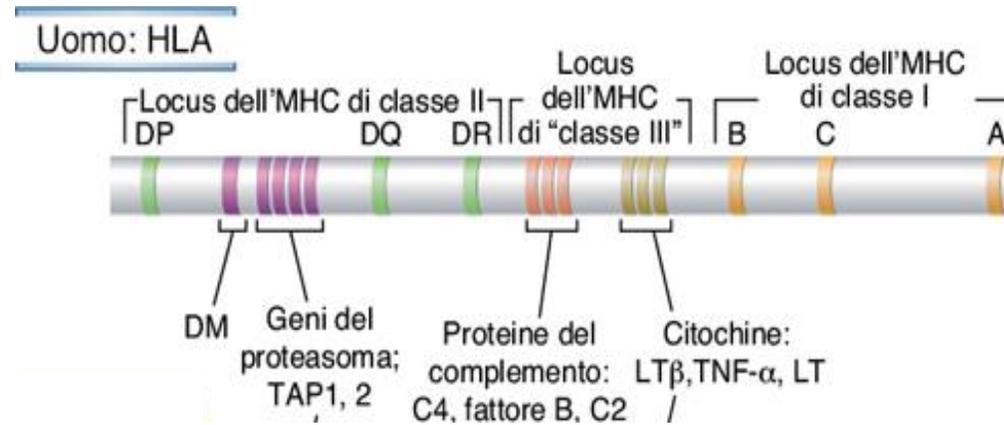
IL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' umano (HLA)



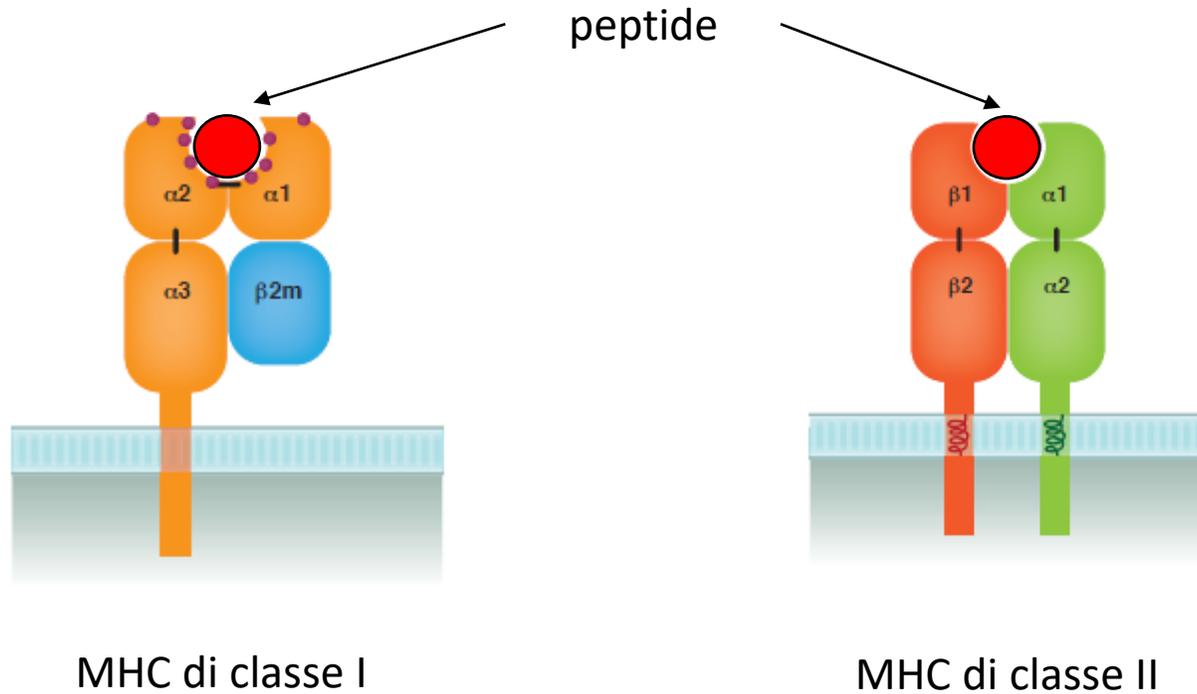
MHC è un locus POLIGENICO

- Il complesso MHC dell'Uomo si chiama **HLA** (**H**uman **L**eukocyte **A**ntigens)
- Le proteine MHC sono espresse sulla superficie cellulare e sono di due classi: MHC-I e MHC-II (nell'Uomo: HLA-I e HLA-II)

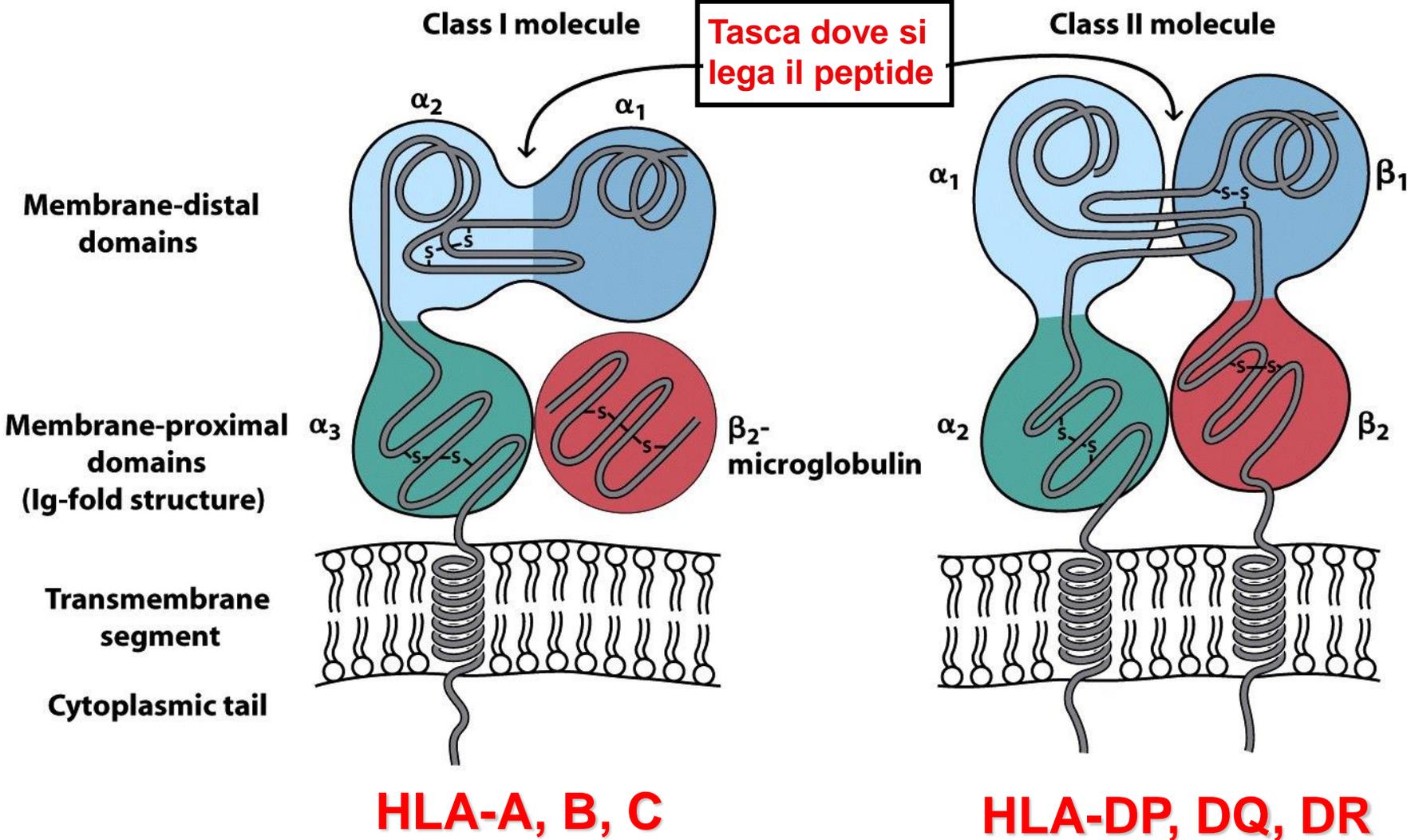
IL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' umano (HLA)



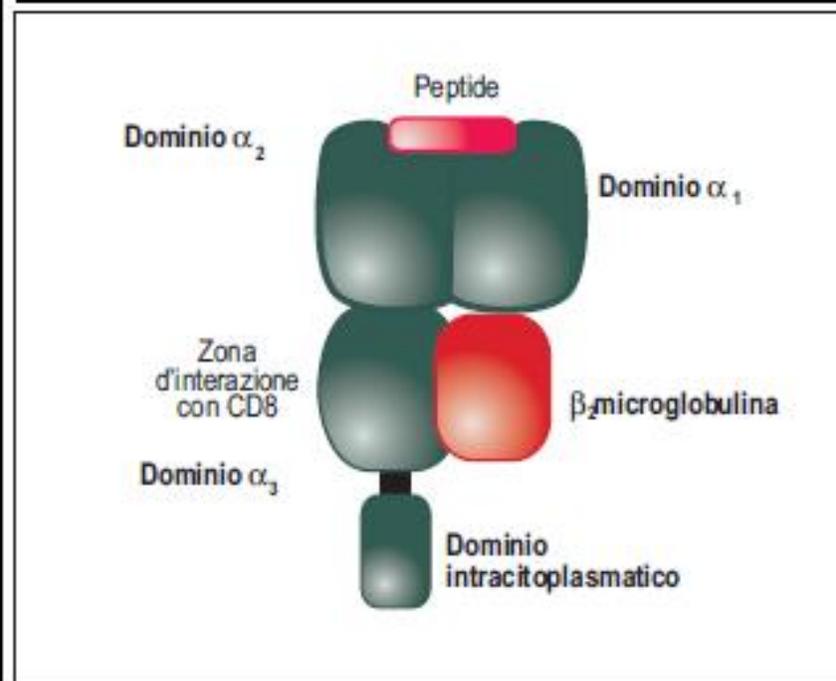
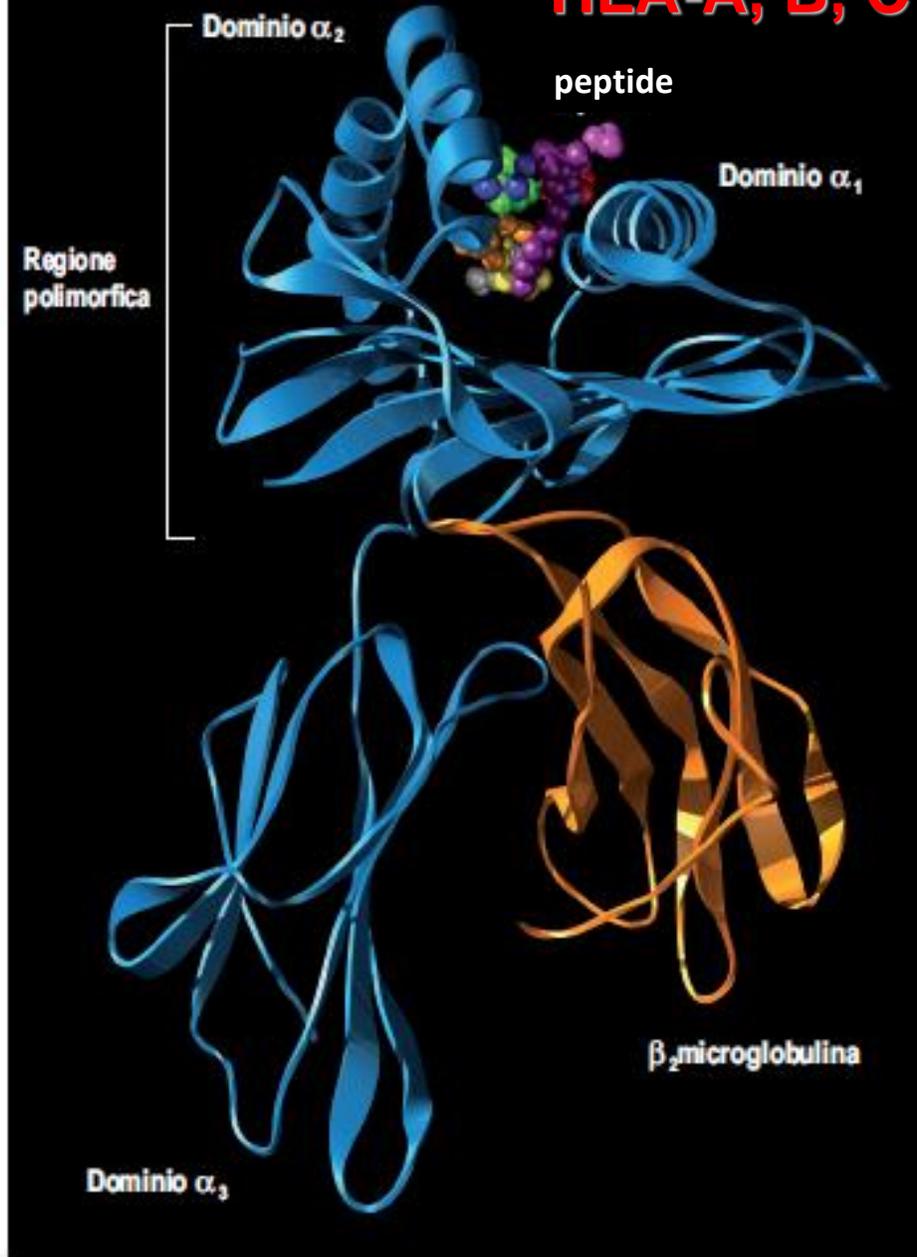
I peptidi antigenici vengono presentati in associazione a molecole *self*: le molecole MHC



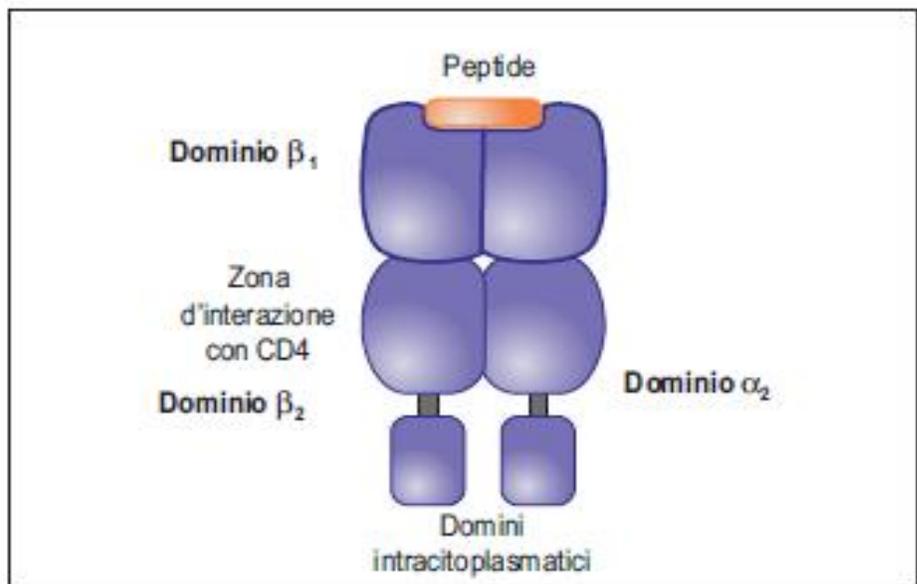
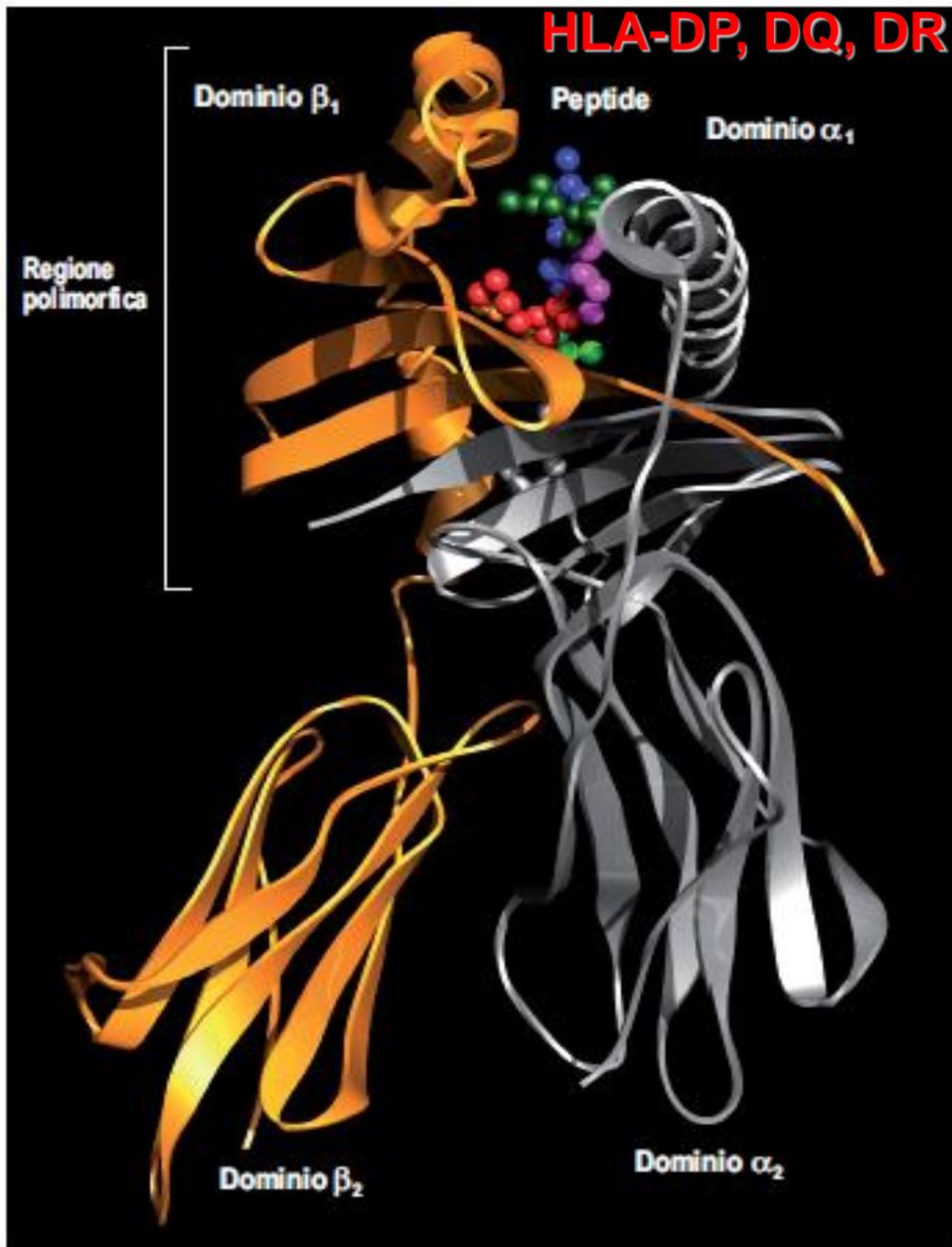
STRUTTURA DELLE MOLECOLE MHC



HLA-A, B, C

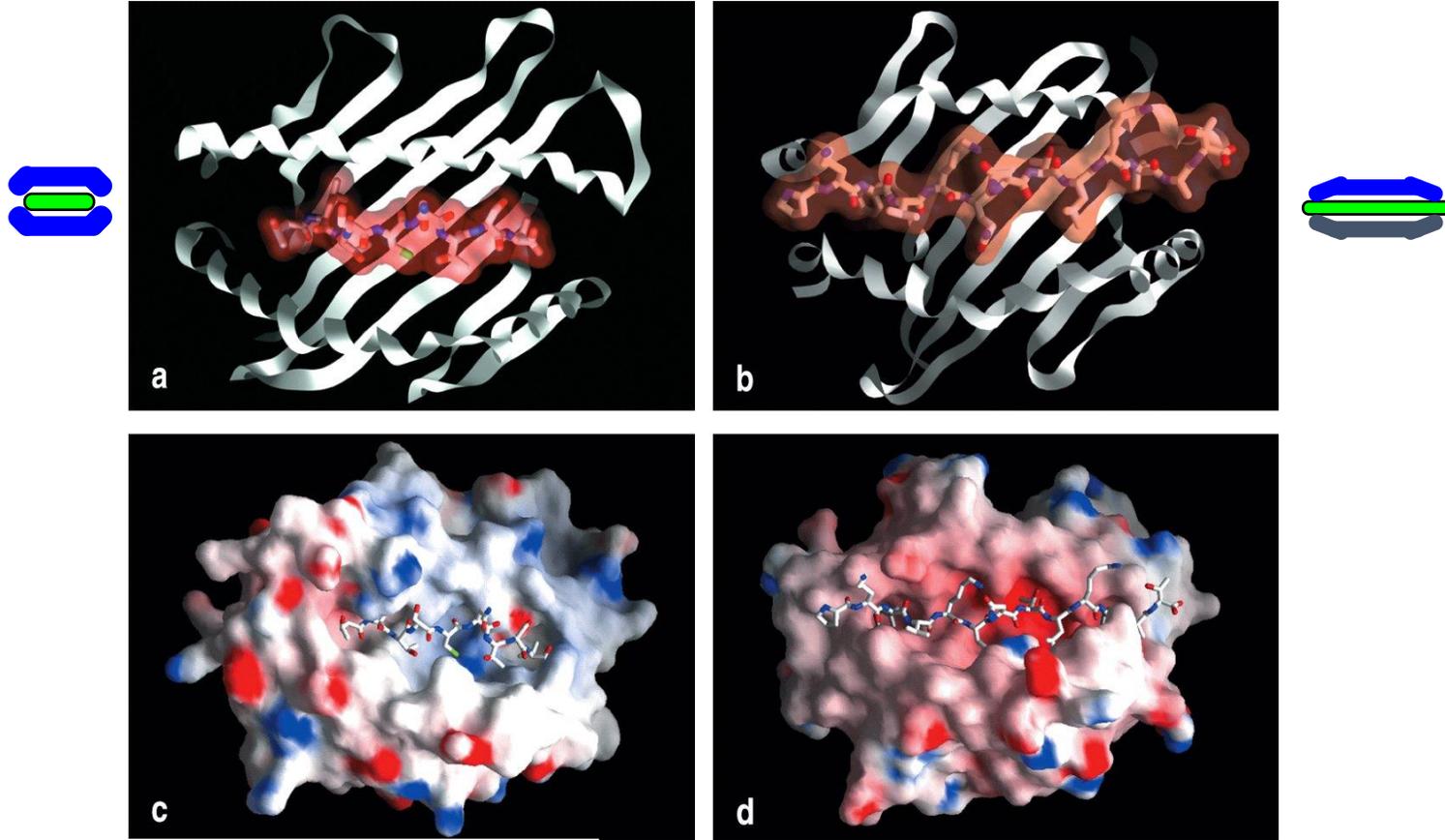


Struttura delle molecole MHC di classe I



Struttura delle molecole MHC di classe II

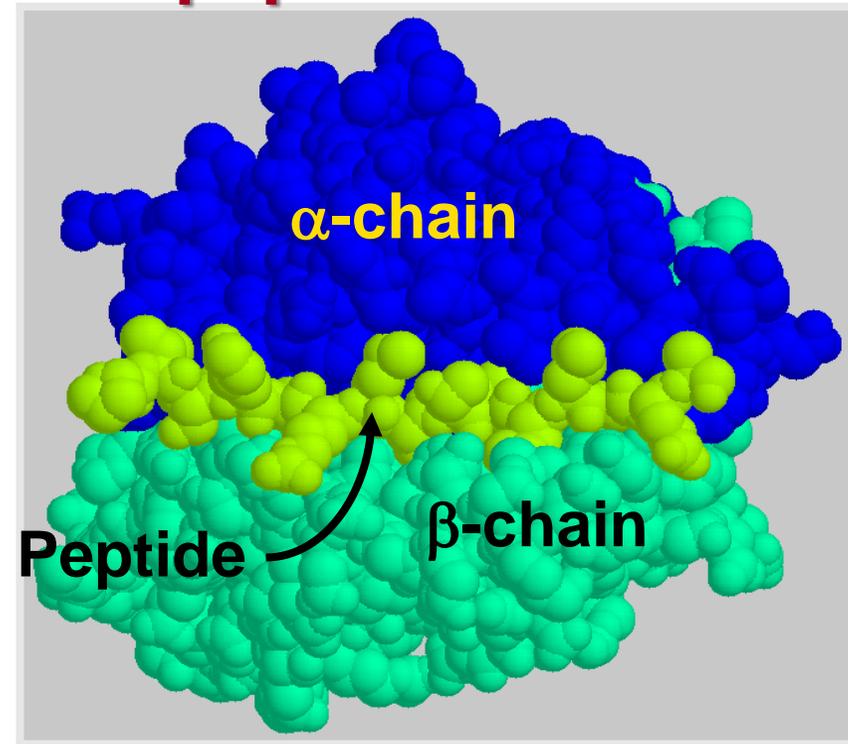
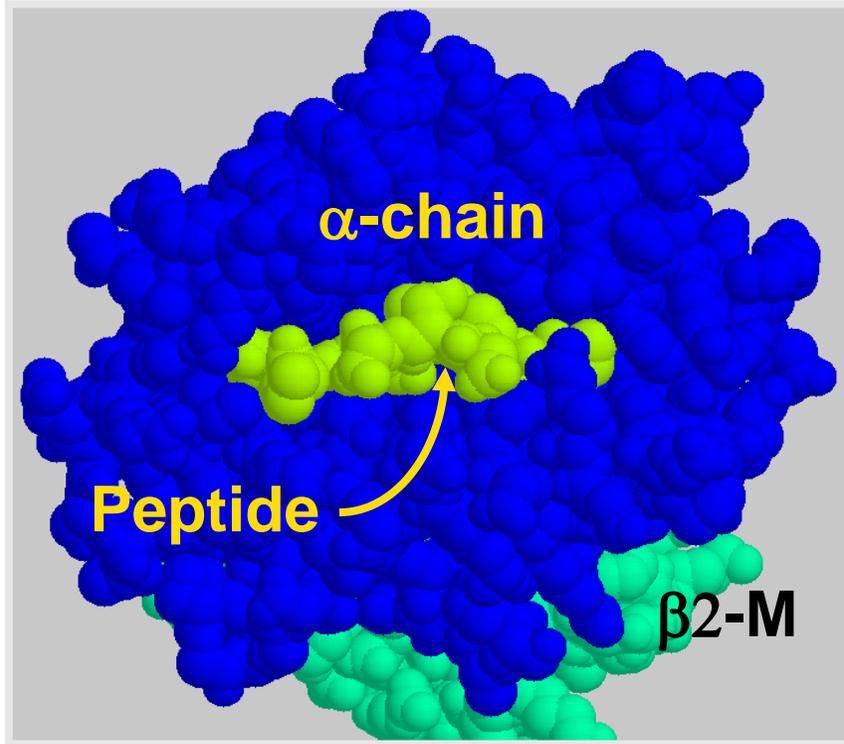
Tasche molecolari del peptide



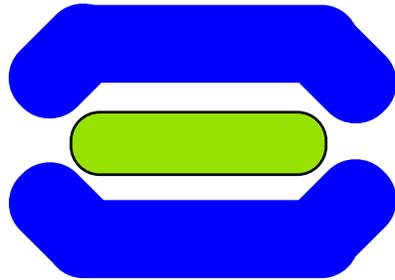
MHC-I lega peptidi di
8-12 aminoacidi

MHC-II lega peptidi di
10-30 aminoacidi
(meglio se 12-16)

Tasche molecolari del peptide



HLA-A, B, C



HLA-DP, DQ, DR

Ciascuna molecola MHC può accogliere peptidi di diversa lunghezza e sequenza!

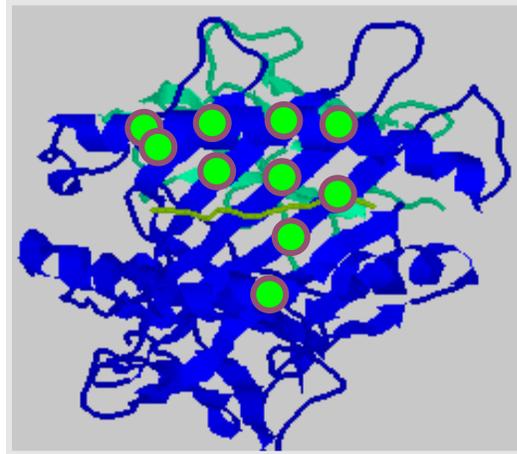
Le molecole MHC sono altamente polimorfiche

TABELLA 4.2. Numero approssimativo degli alleli finora identificati ai diversi loci HLA di classe I e II

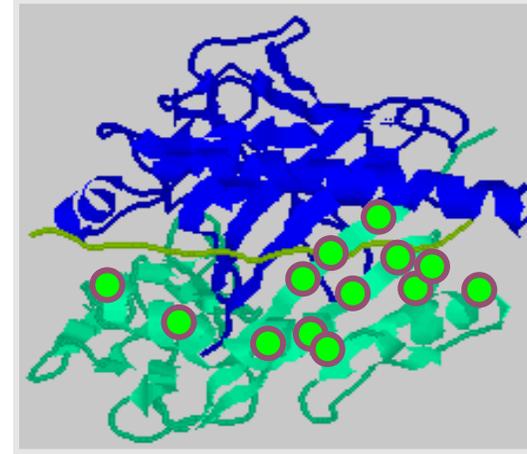
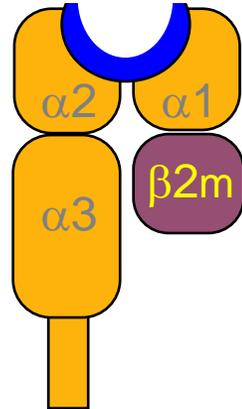
Numero di alleli HLA		HLA di CLASSE I					
HLA di Classe I	12.351	Geni	A	B	C		
		Alleli	3.913	4.765	3.510		
HLA di Classe II	4.404	Geni	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1
		Alleli	2.311	78	1.079	45	828
Alleli HLA	16.755 <i>Somma HLA-I+HLA-II</i>						
Altri alleli non HLA	178						

TABELLA 4.3. Frequenza percentuale della distribuzione di alcuni alleli HLA in individui appartenenti ad etnie diverse

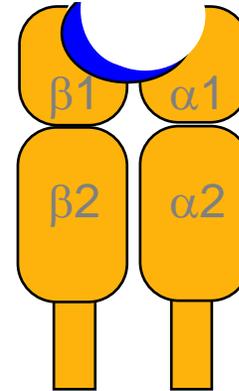
Allele	Caucasici	Afro- americani	Asiatici
A1	29	10	9
A11	10	4	33
A30	5	19	7
B35	15	15	10
B42	0	11	0
B52	2	23	0



**HLA
di classe I**

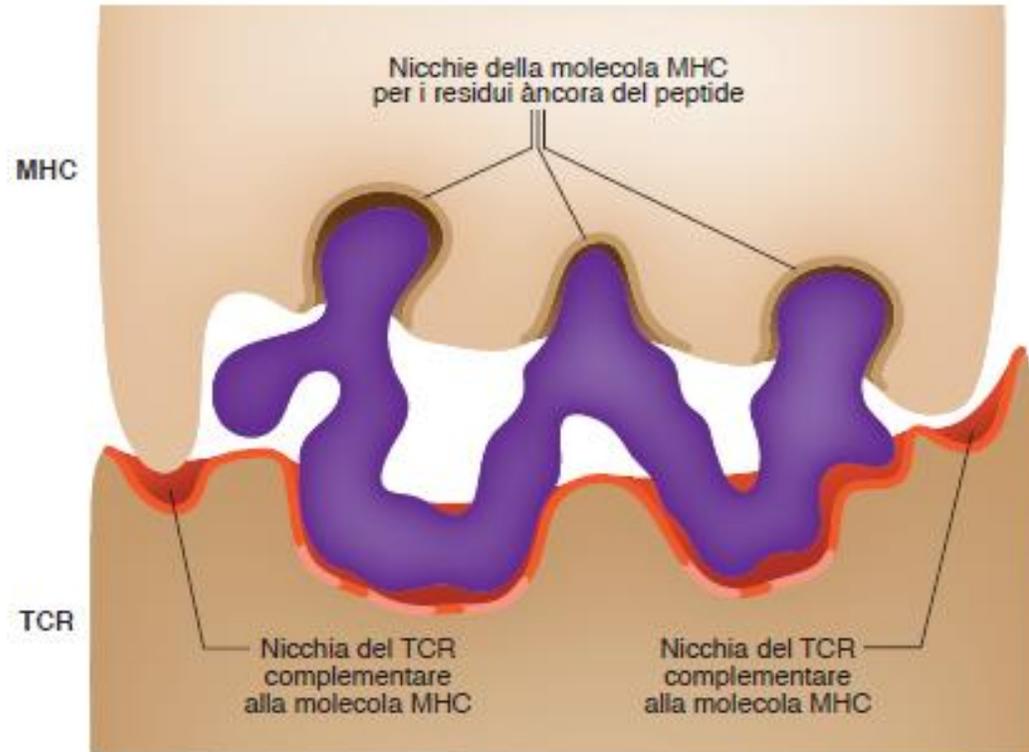


**HLA
di classe II**



Il polimorfismo influenza il legame con il peptide antigenico

Riconoscimento dell'Antigene da parte dei linfociti T. Interazione trimolecolare tra TCR, Ag e MHC

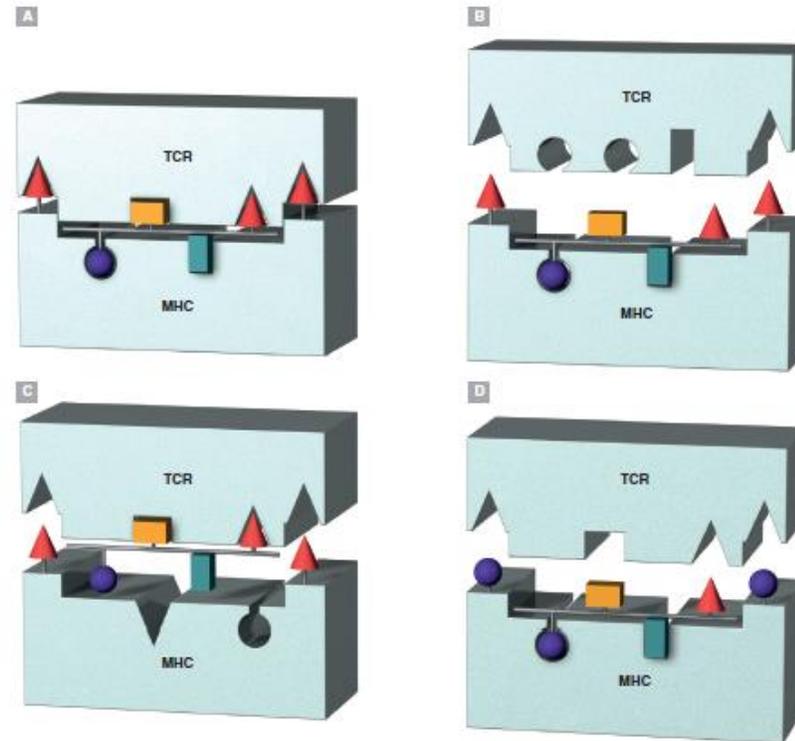


- L'attivazione del linfocita T presuppone la doppia interazione con i residui del peptide e i residui presenti sui bordi della tasca dell'MHC (scarsamente polimorfici).
- Le interazioni MHC-TCR condizionano lo sviluppo dei linfociti T nel timo

- Una molecola MHC lega numerosi peptidi.
- Molecole MHC diverse legano peptidi diversi.

Riconoscimento dell'Antigene da parte dei linfociti T.

Interazione trimolecolare tra TCR, Ag e MHC

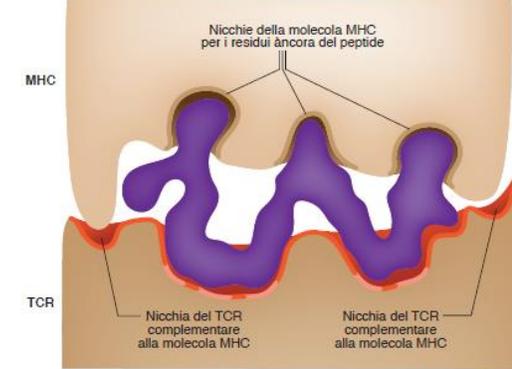


Alcune caratteristiche dell'associazione MHC e peptidi:

un riassunto

• Associazione MHC-peptide saturabile a bassa affinità ($K_d \approx 10^{-6}$)
• Ogni molecola MHC lega un solo peptide alla volta
• In tempi diversi una stessa molecola MHC può legare peptidi diversi
• I peptidi che si legano ad una data molecola MHC mostrano alcune caratteristiche comuni
• Esistono precise differenze nella natura dei peptidi che legano classe I e classe II
• Alcuni residui polimorfici della molecola MHC definiscono la specificità del legame per il peptide, altri residui polimorfi determinano il riconoscimento del complesso MHC-peptide da parte dei linfociti T

Alcune caratteristiche dell'associazione MHC e peptidi: un riassunto



• Associazione MHC-peptide saturabile a bassa affinità ($K_d \approx 10^{-6}$)
• Ogni molecola MHC lega un solo peptide alla volta
• In tempi diversi una stessa molecola MHC può legare peptidi diversi
• I peptidi che si legano ad una data molecola MHC mostrano alcune caratteristiche comuni
• Esistono precise differenze nella natura dei peptidi che legano classe I e classe II
• Alcuni residui polimorfici della molecola MHC definiscono la specificità del legame per il peptide, altri residui polimorfi determinano il riconoscimento del complesso MHC-peptide da parte dei linfociti T

- Molecole MHC diverse legano peptidi diversi
- Un TCR può legare molecole MHC diverse (cross-reattività)
- L'attivazione del linfocita T presuppone la doppia interazione con i residui del peptide e i residui presenti sui bordi della tasca dell'MHC (scarsamente polimorfici).
- Le interazioni MHC-TCR condizionano lo sviluppo dei linfociti T nel timo

**Premio Nobel per la Medicina, 1996:
la scoperta della restrizione dell'MHC**

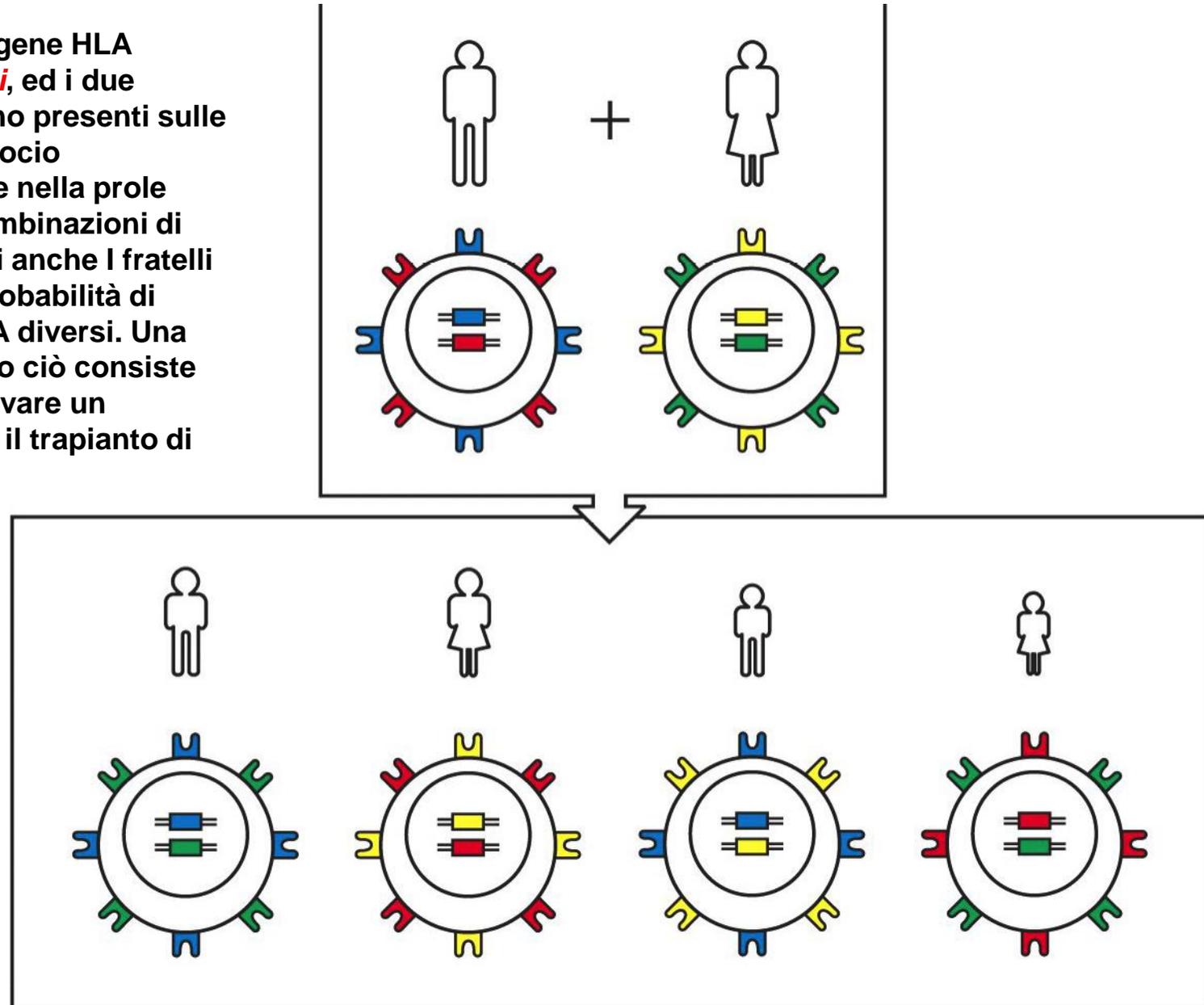


Peter Doherty

Rolf Zinkernagel

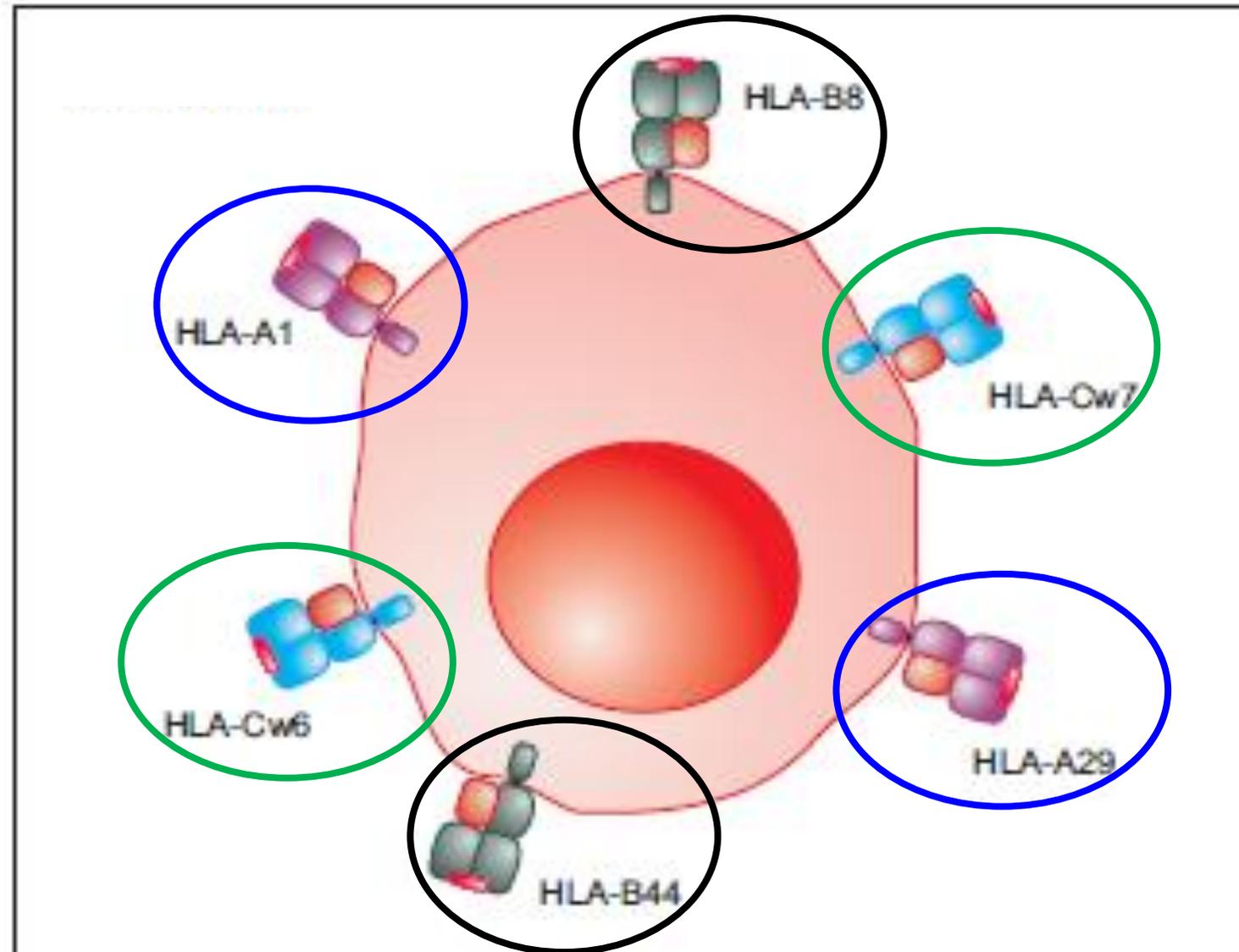
L'espressione degli alleli MHC è **codominante**

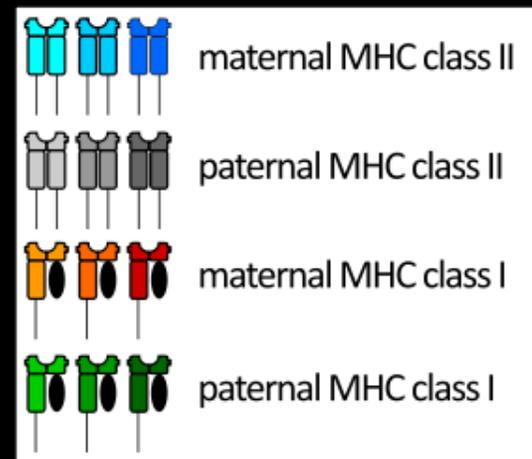
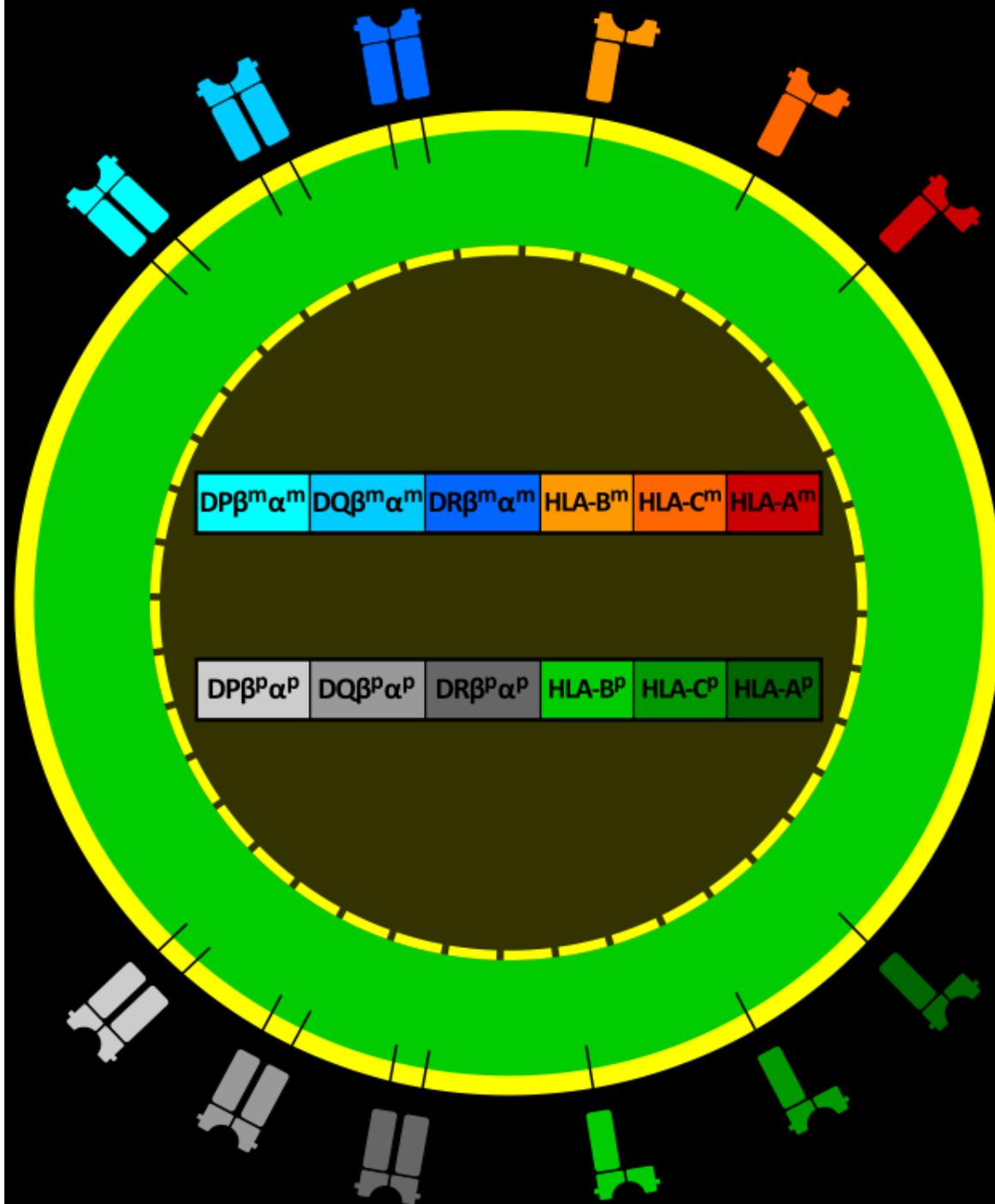
Gli alleli di ciascun gene HLA vengono **coespressi**, ed i due prodotti proteici sono presenti sulle cellule. Da ogni incrocio si possono generare nella prole quattro possibili combinazioni di aplotipi HLA. Quindi anche i fratelli hanno un'elevata probabilità di possedere alleli HLA diversi. Una conseguenza di tutto ciò consiste nella difficoltà di trovare un donatore adatto per il trapianto di organi.



Quanti varianti alleliche dell'HLA di tipo I può esprimere una cellula?

HLA-A, HLA-B, HLA-C: $3 \text{ (geni)} \times 2 \text{ (alleli)} = 6 \text{ molecole}$





Dove sono espresse le molecole MHC?

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- †
Non-nucleated cells		
Red blood cells	-	-

Figure 3-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

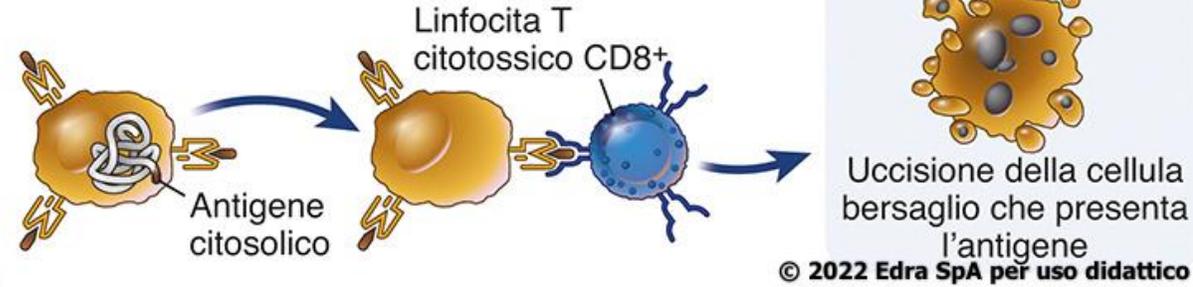
Le molecole MHC delle due classi presentano
antigeni diversi
a linfociti T diversi

Cattura o sintesi
dell'antigene

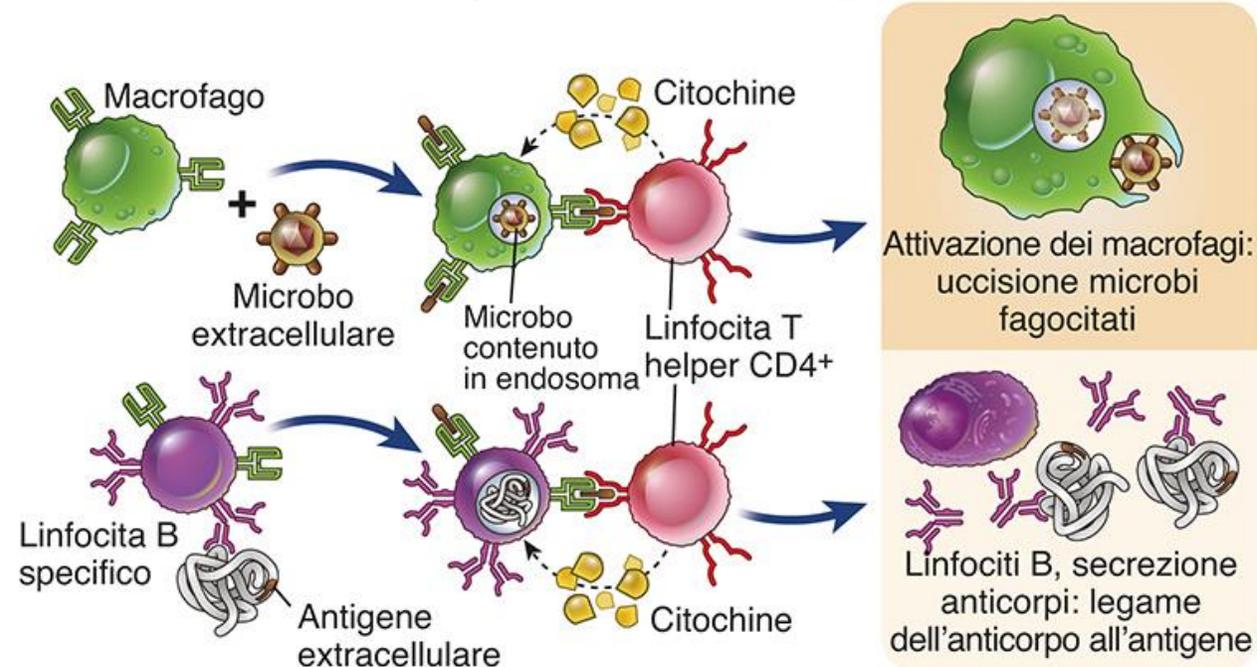
Presentazione
dell'antigene

Funzioni effettrici
dei linfociti T

A Via dell'MHC di classe I: presentazione dell'antigene ai linfociti T citotossici



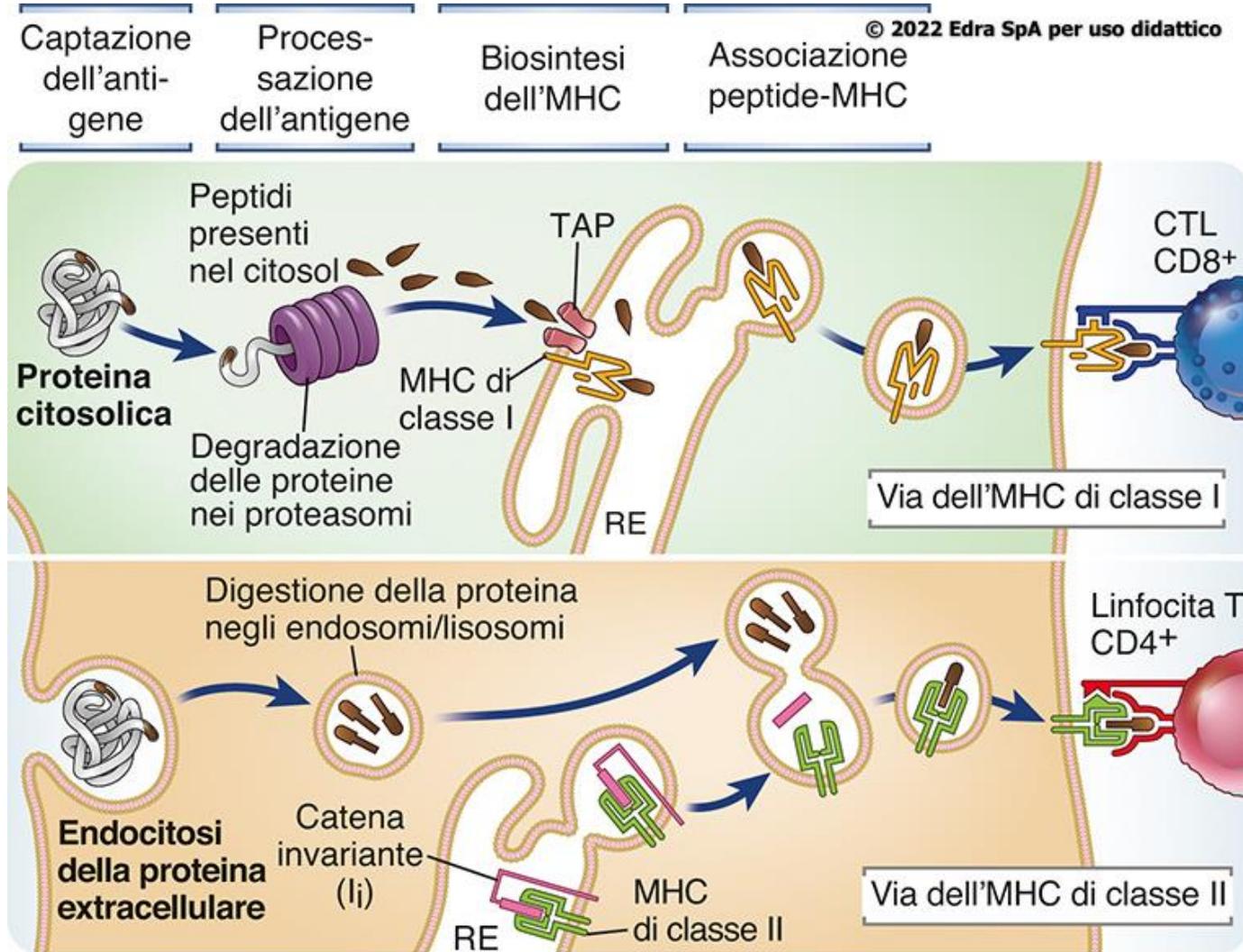
B Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



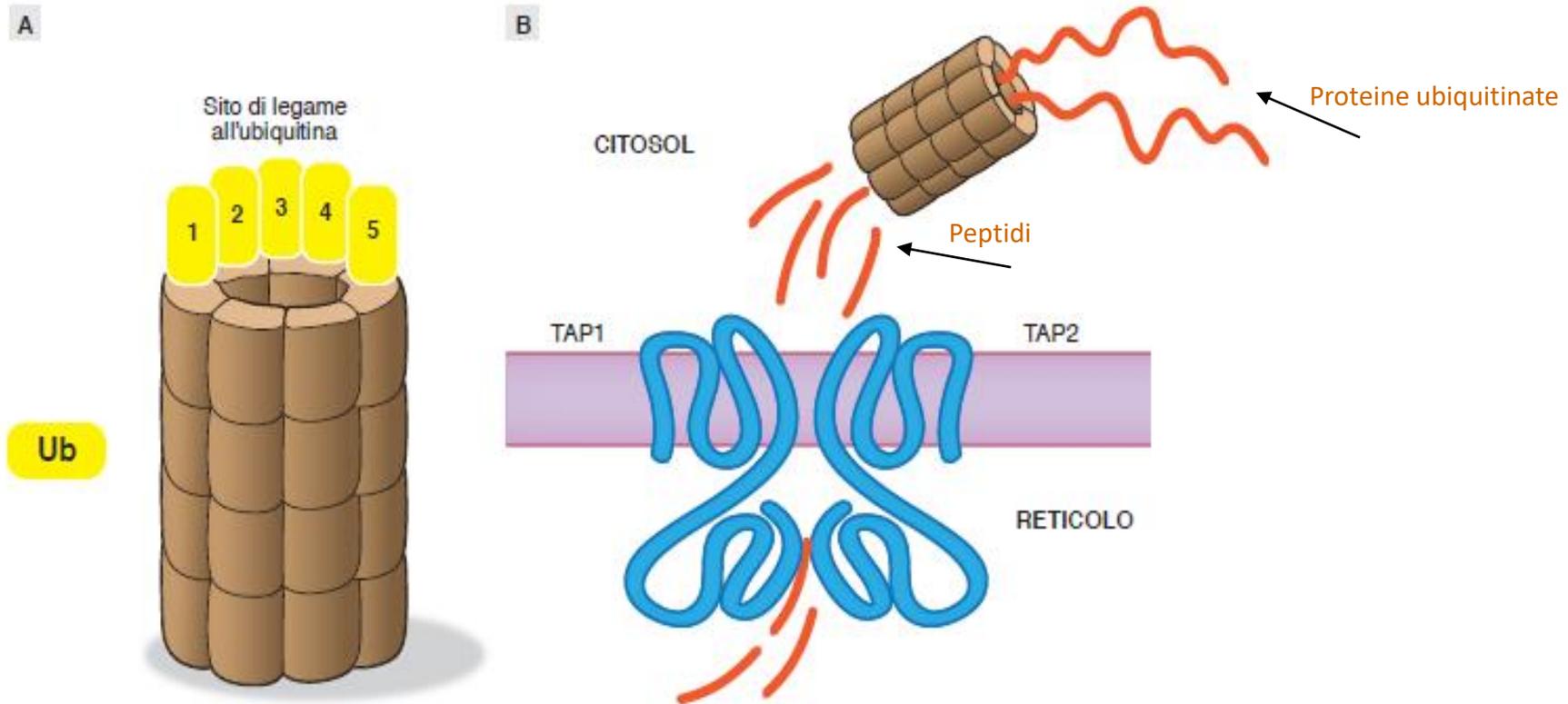
Le molecole MHC delle due classi presentano antigeni diversi a linfociti T diversi

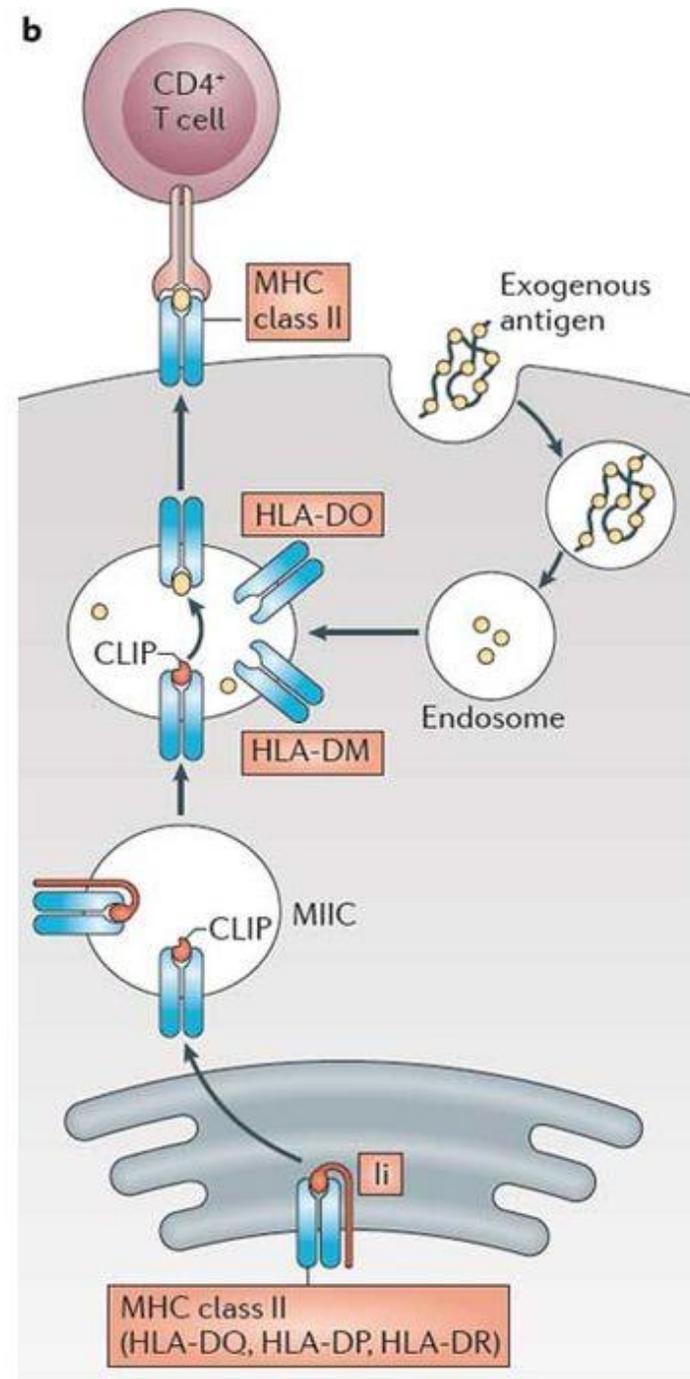
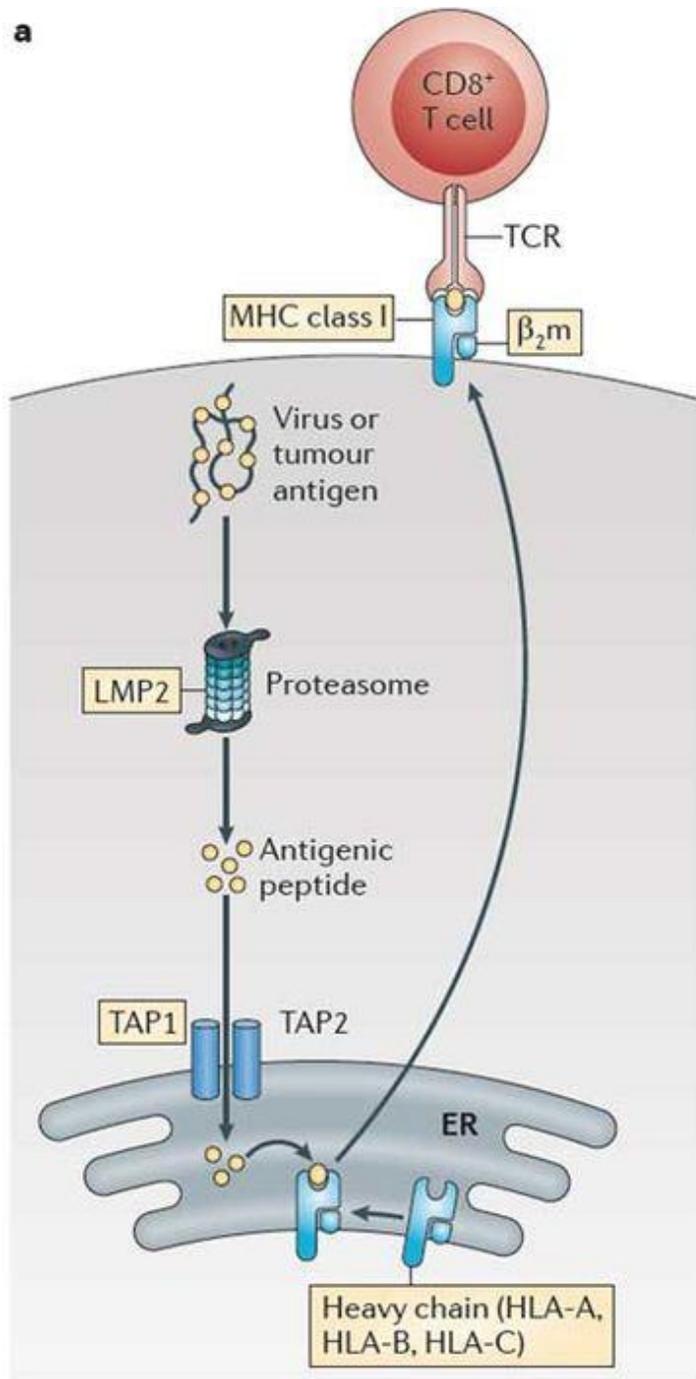
via endogena

via esogena



Struttura e funzione del proteasoma: un tritacarne!





I peptidi «immunodominanti»

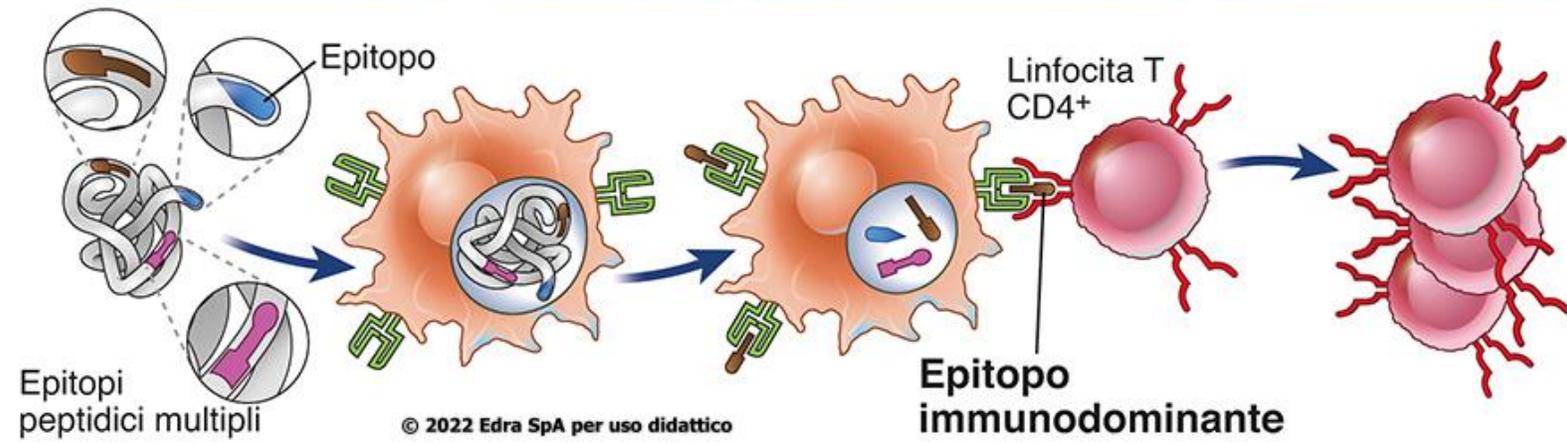
Internalizzazione dell'antigene da parte dell'APC

Processazione dell'antigene

La processazione genera diversi peptidi, uno dei quali può legarsi all'allele di classe II

I linfociti T rispondono all'epitopo immunodominante

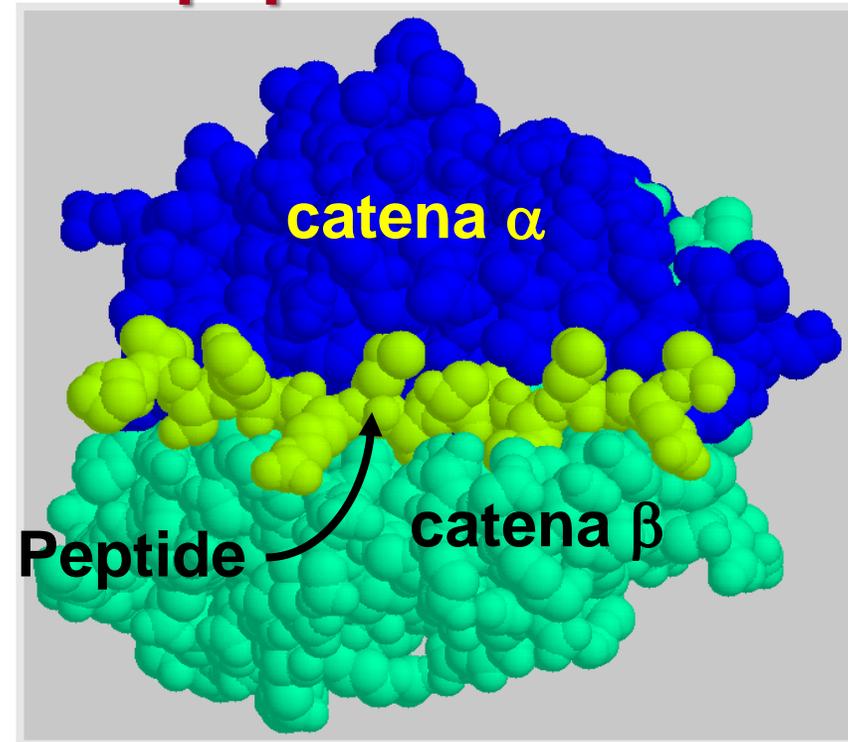
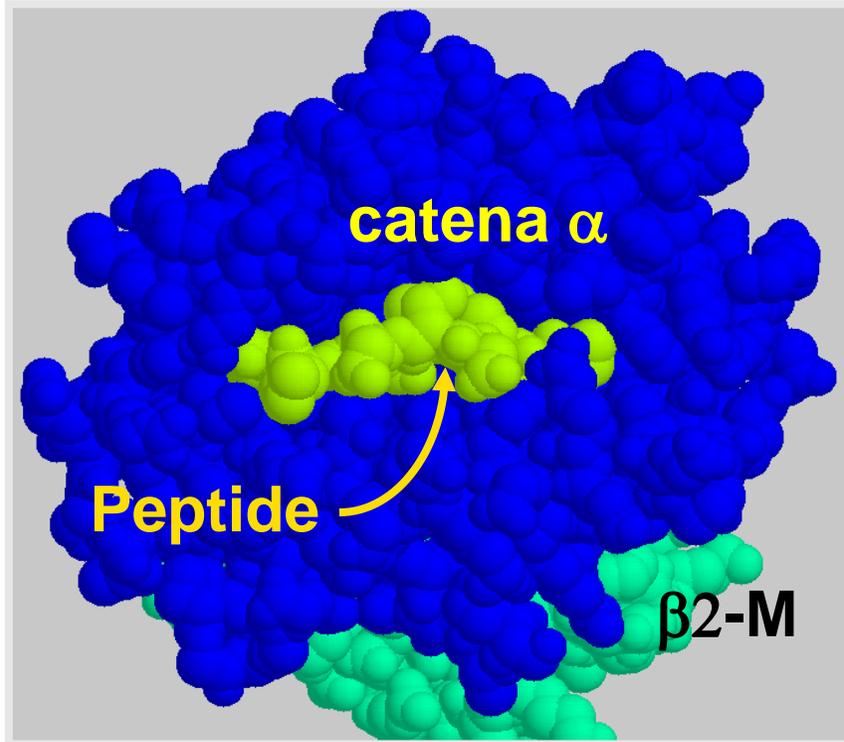
Un esempio (MHC-II)



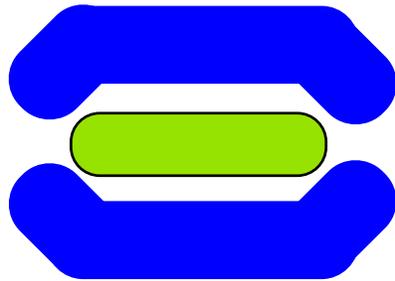
Si lega meglio all'MHC!

Gli epitopi immunodominanti esistono sia per MHC-I che MHC-II

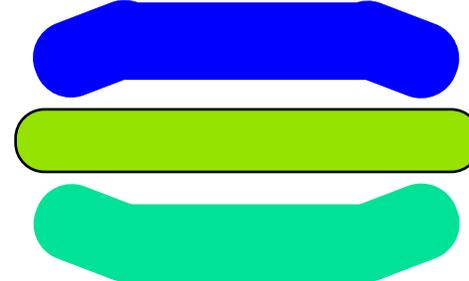
Tasche molecolari del peptide



HLA-A, B, C



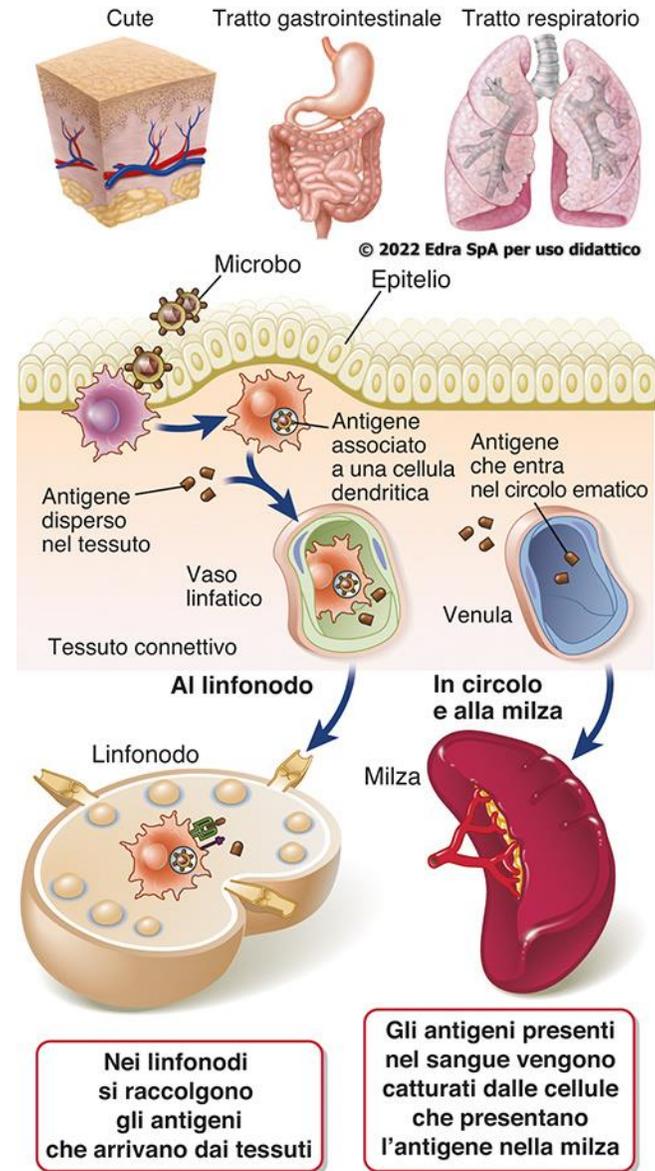
HLA-DP, DQ, DR



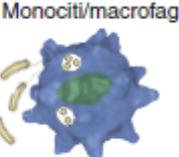
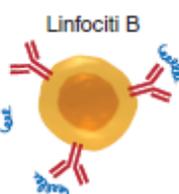
Ciascuna molecola MHC può accogliere peptidi di diversa lunghezza e sequenza!

Come vengono captati gli antigeni esogeni dalle cellule presentanti l'antigene (o APC)?

Vie di ingresso degli antigeni esogeni

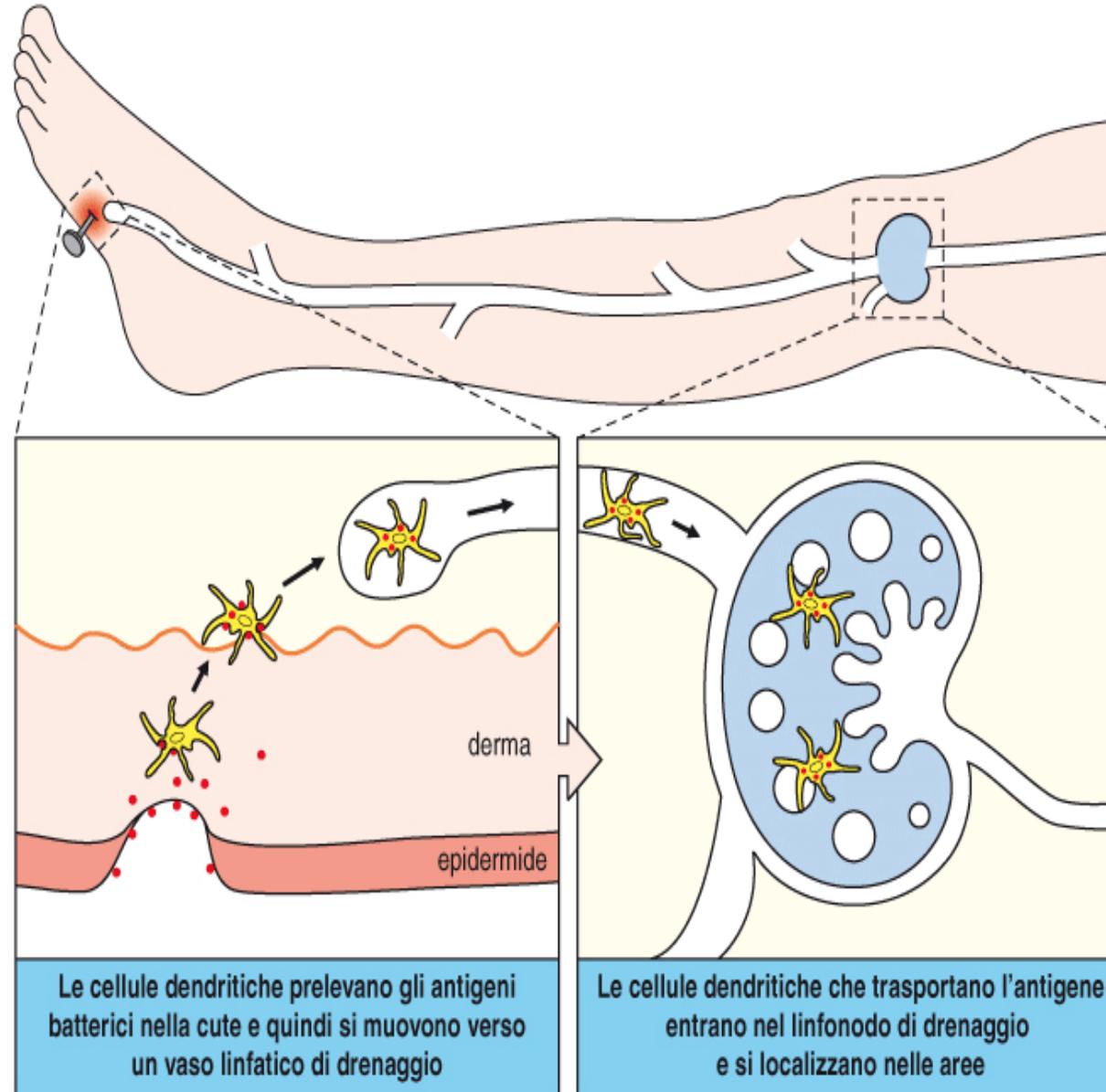


3 tipi di cellule APC professioniste (Antigen Presenting Cells)

	Collocazione anatomica	Modalità di captazione	Recettori	Presentazione in	Espressione di molecole di costimolo	Ruolo principale nella risposta immunitaria
1. 	Ubiquitarie	Fagocitosi mediata da PRR pinocitosi	<ul style="list-style-type: none"> • PRR (TLR, NLR, RIG, scavengers, eccetera) • Recettori Fc 	Classe II	Costitutiva	Primaria
2. 	Ubiquitari	Fagocitosi	<ul style="list-style-type: none"> • PRR (TLR, NLR, RIG, scavengers, eccetera) • Recettori Fc 	Classe II	Costitutiva e inducibile	Primaria
3. 	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+

1. Le cellule dendritiche



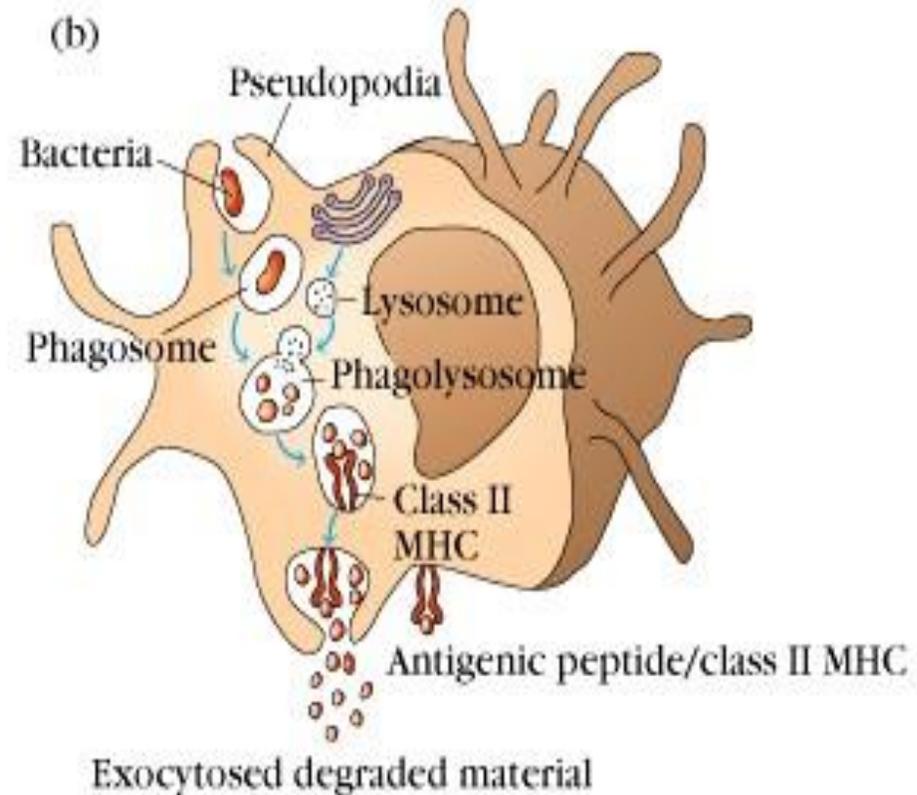
2. I macrofagi

I macrofagi presentano antigeni esogeni captati mediante la fagocitosi

(a)

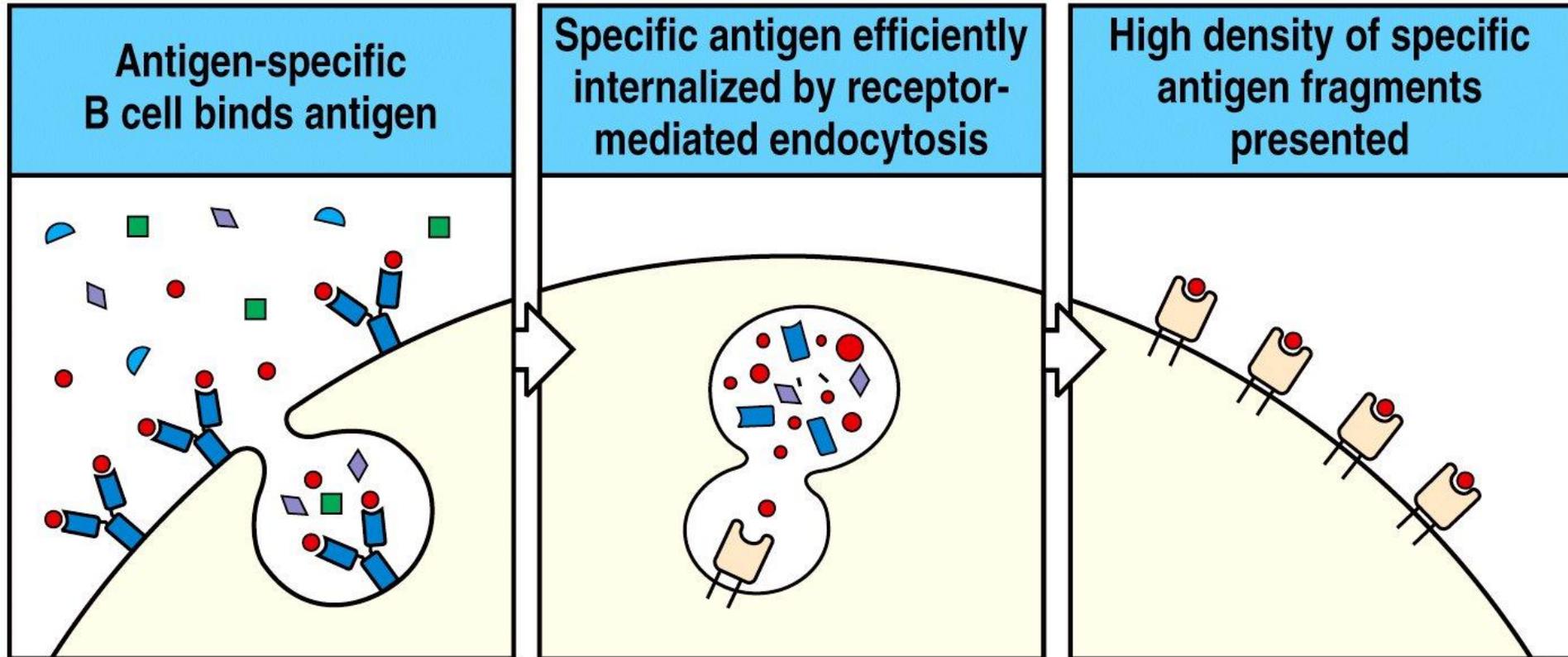


(b)

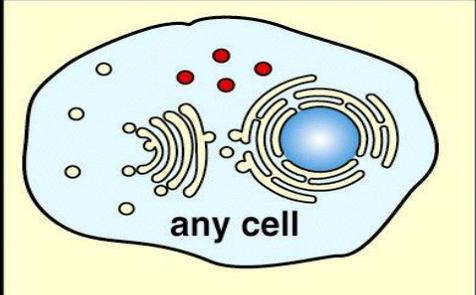
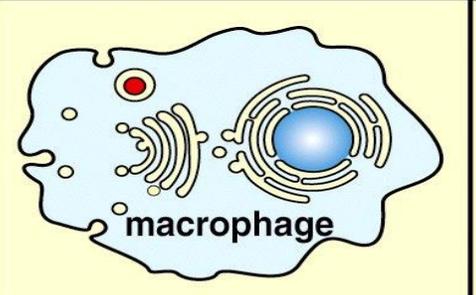
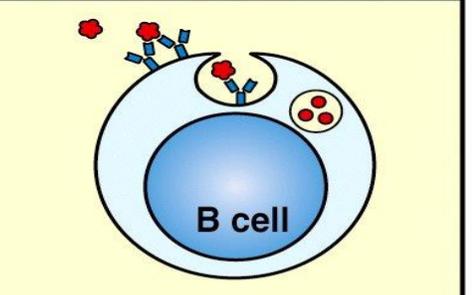


3. I linfociti B

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



Conseguenze funzionali della presentazione antigenica

	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 <p>any cell</p>	 <p>macrophage</p>	 <p>B cell</p>
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells	CD4 T cells	CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Antigeni di organismi patogeni **DIFFERENTI**
 Inducono risposte funzionali **DIFFERENTI**

Ricapitolando...

I linfociti T riconoscono il complesso peptide antigenico/molecole MHC autologhe (*self*)

Le molecole MHC di classe I presentano peptidi endogeni ai linfociti T CD8+ citotossici

Tutte le cellule nucleate esprimono molecole MHC di classe I e possono quindi presentare l'antigene

Le molecole MHC di classe II presentano peptidi esogeni ai linfociti T CD4+ helper

Solo alcuni tipi cellulari (linfociti B, cellule dendritiche, monociti, macrofagi) presentano l'antigene associato alle molecole MHC di classe II

Ricapitolando...

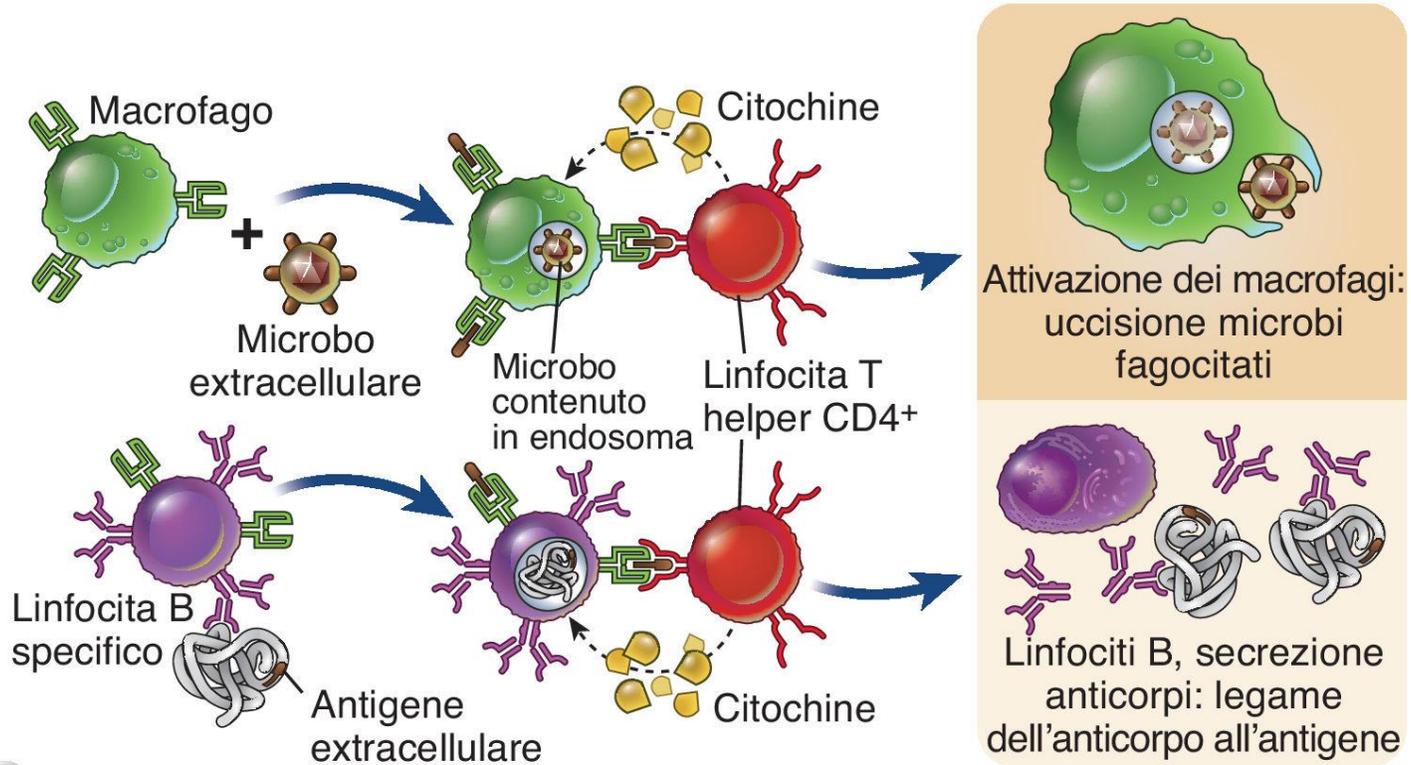
Cattura o sintesi dell'antigene

Presentazione dell'antigene

Funzioni effettrici dei linfociti T

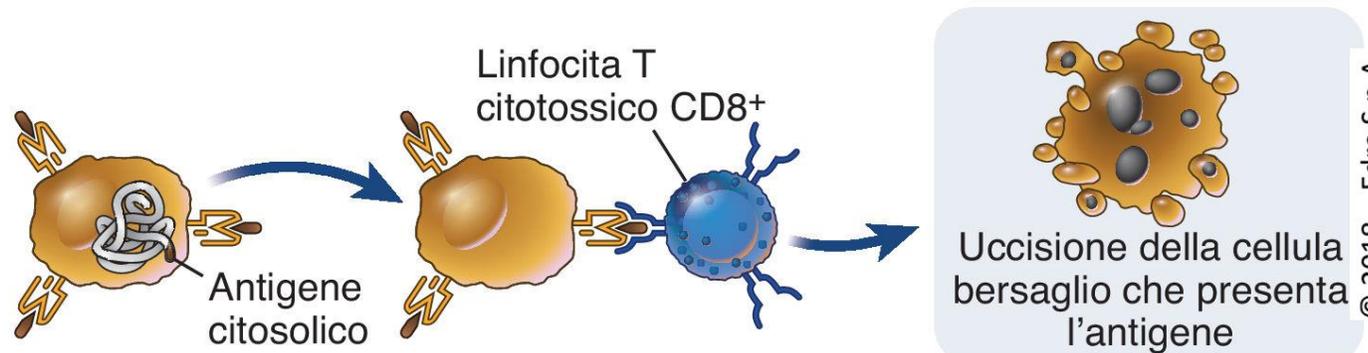
A

Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



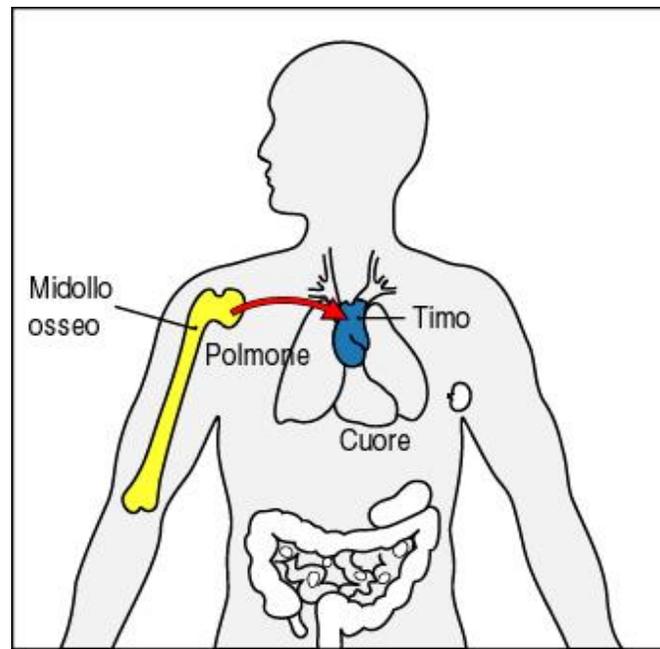
B

Via dell'MHC di classe I: presentazione dell'antigene ai linfociti T citotossici

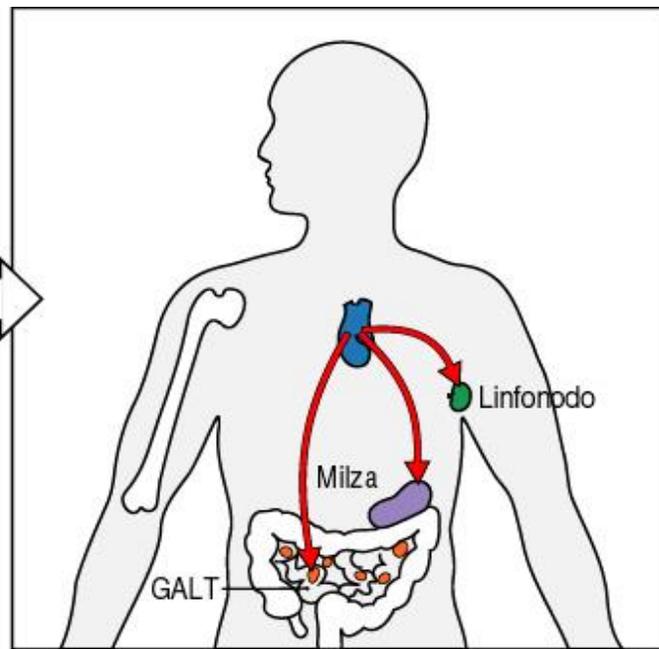


Lo sviluppo dei linfociti T

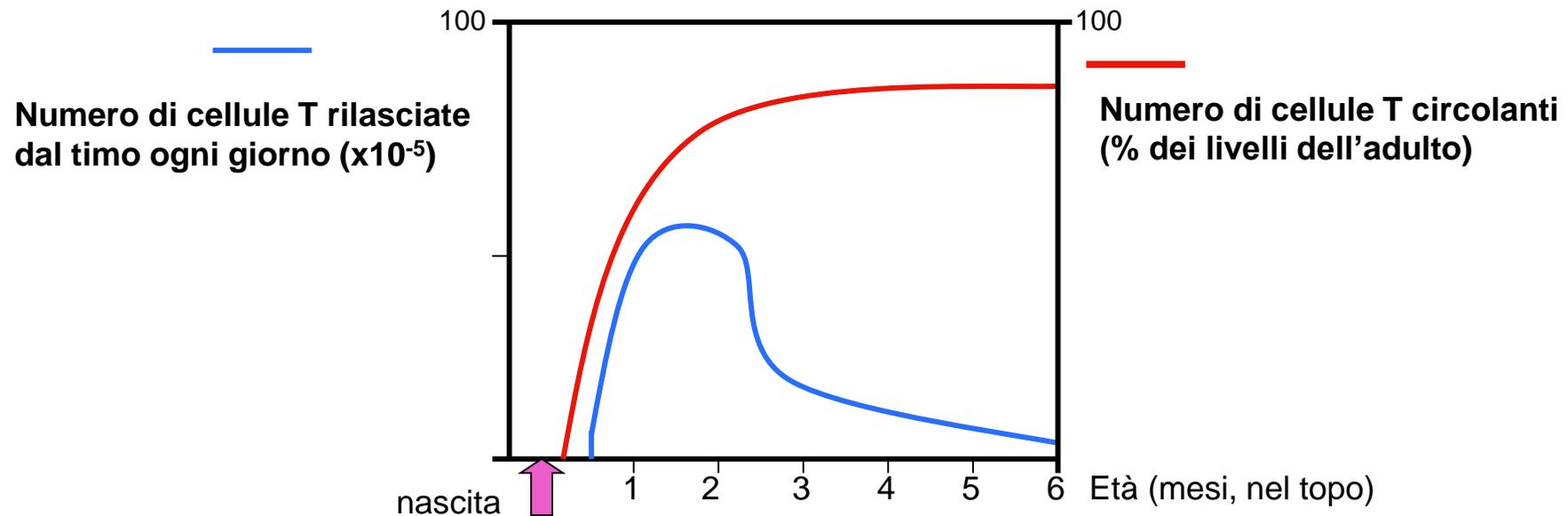




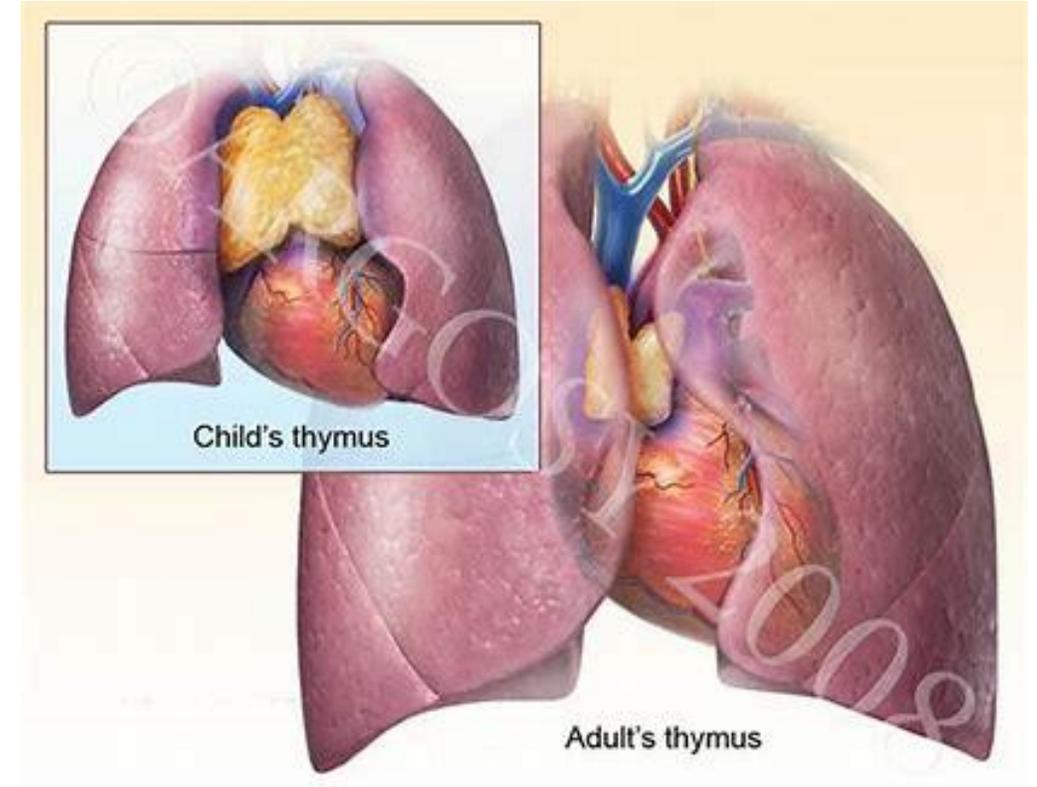
Il timo è colonizzato da precursori immaturi provenienti dal midollo osseo



I linfociti T maturi si localizzano negli organi linfoidi periferici

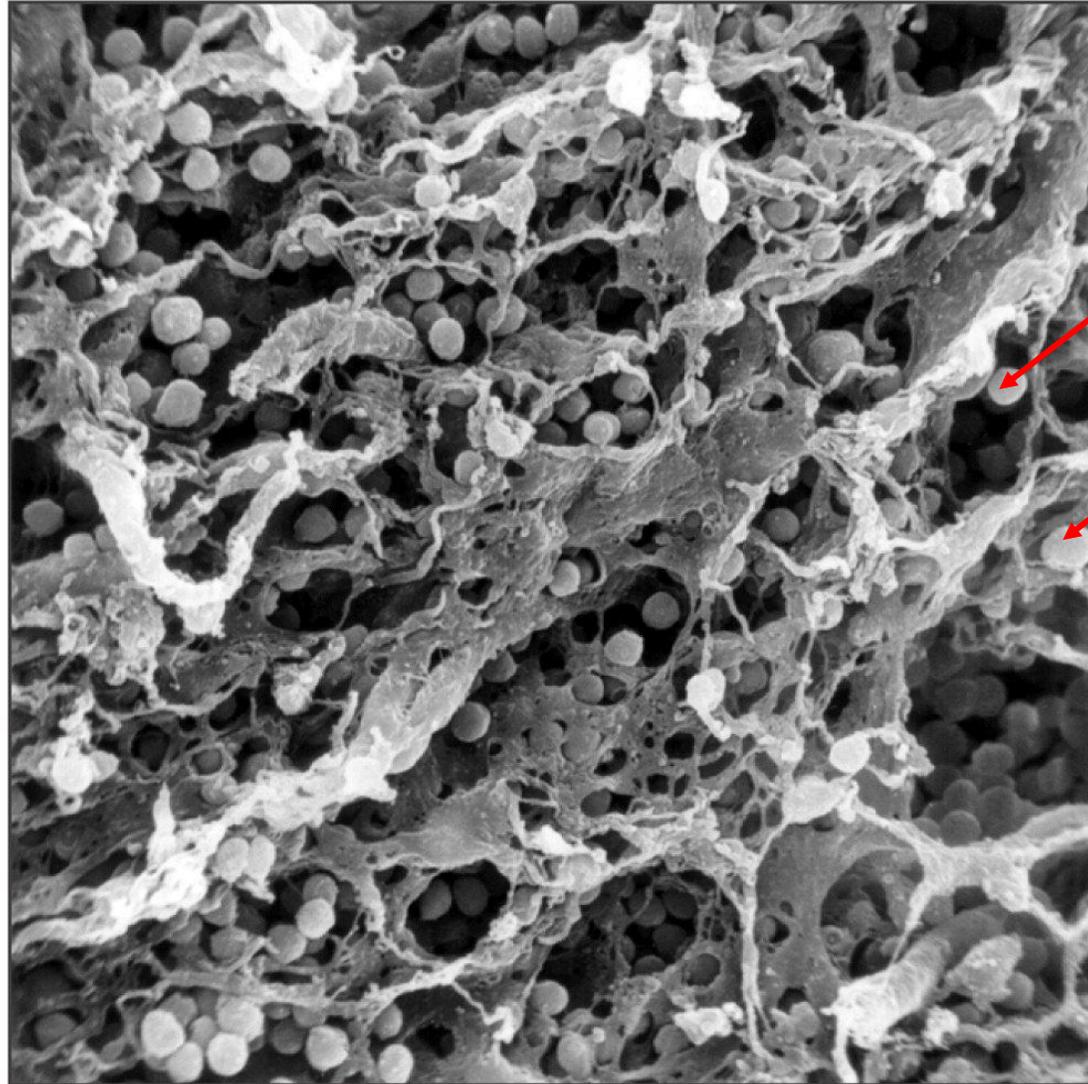


Il timo



- Nel timo arrivano i linfociti immaturi che non hanno il TCR
- In seguito a segnali particolari che ricevono nel timo, i linfociti T maturano ed esprimono il TCR con cui riconoscono le molecole MHC-peptide.
- I geni del TCR vengono ricombinati a caso, per cui, ogni linfocita acquisisce il suo TCR individuale, diverso da quello degli altri linfociti T e che reagisce solo con un particolare complesso MHC/peptide

**Le cellule epiteliali del timo formano un reticolo
che circonda i timociti in via di maturazione**



La maturazione dei linfociti T nel timo



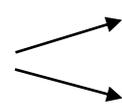
riconoscimento di antigeni estranei associati a molecole MHC autologhe

RESTRIZIONE AL SELF

non riconoscimento di costituenti propri dell'organismo

TOLLERANZA AL SELF

funzione effettrice

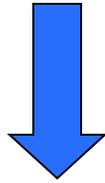


(CD8+) citotossicità

(CD4+) produzione di citochine

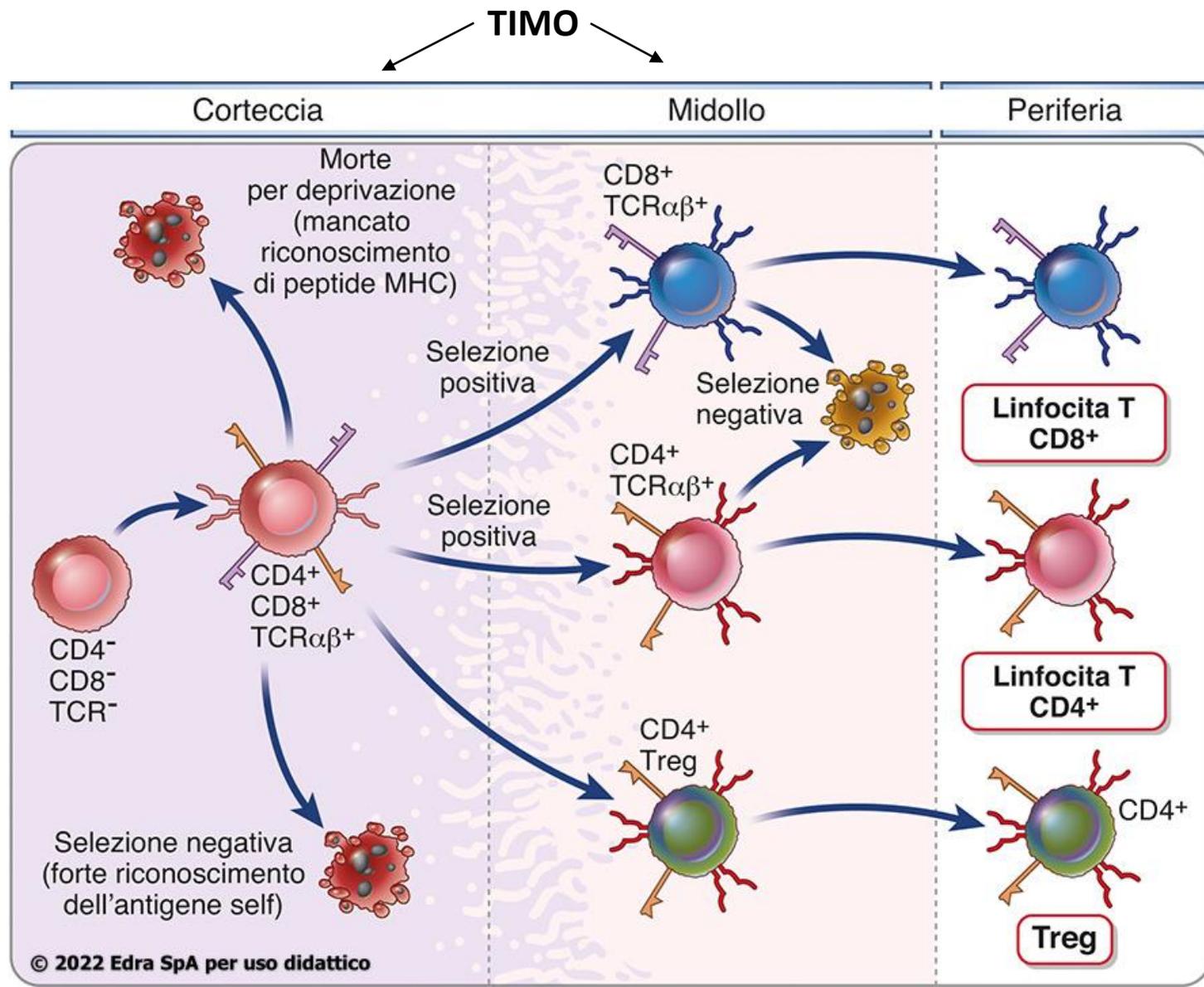
La maturazione dei linfociti T nel timo

- generazione del REPERTORIO di recettori per l'antigene
- acquisizione della RESTRIZIONE e della TOLLERANZA verso il *self*

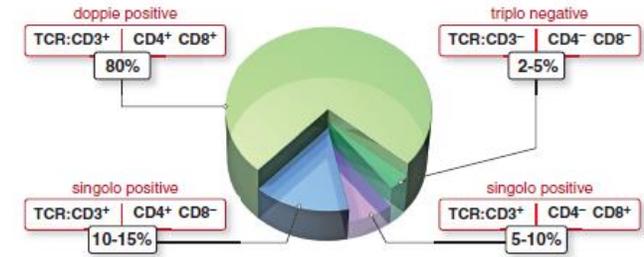
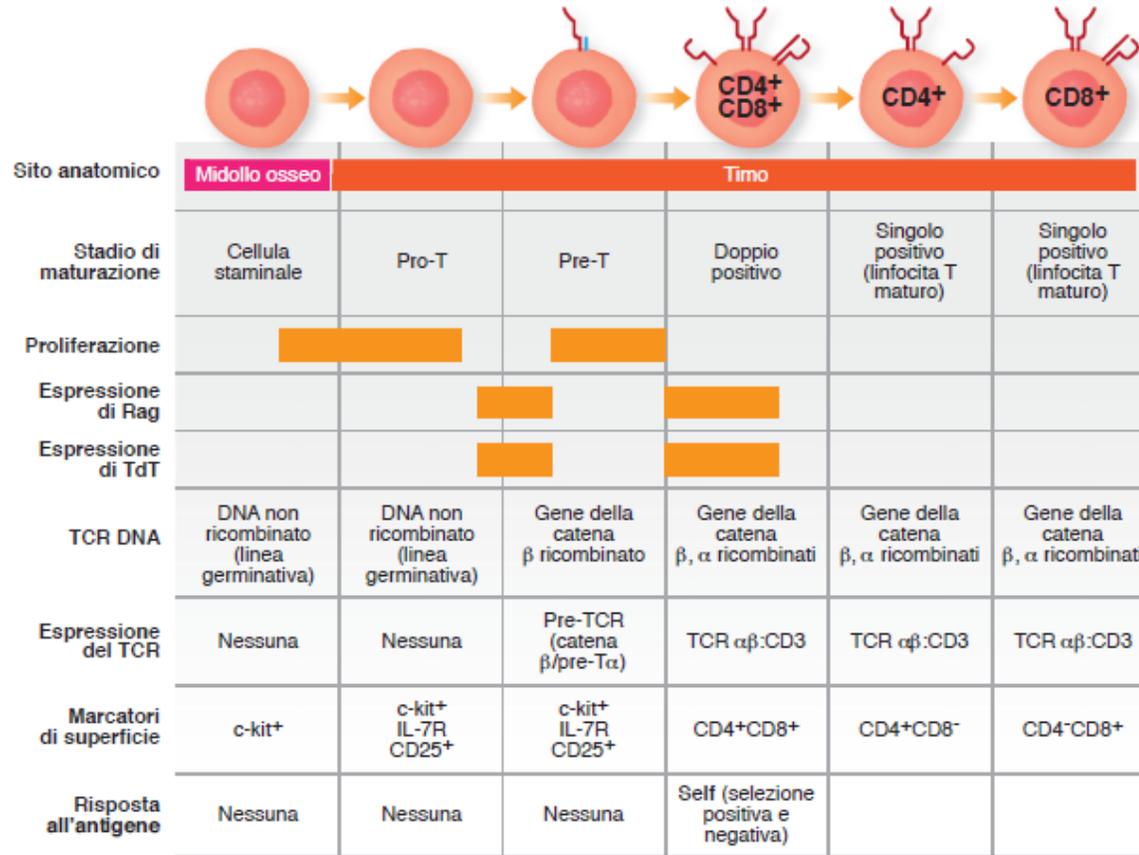


- Produzione di cloni di linfociti T,
- in grado di riconoscere l'antigene estraneo (*non self*) associato alle molecole MHC autologhe,
- e incapaci di reagire contro i costituenti normali dell'organismo (*self*)

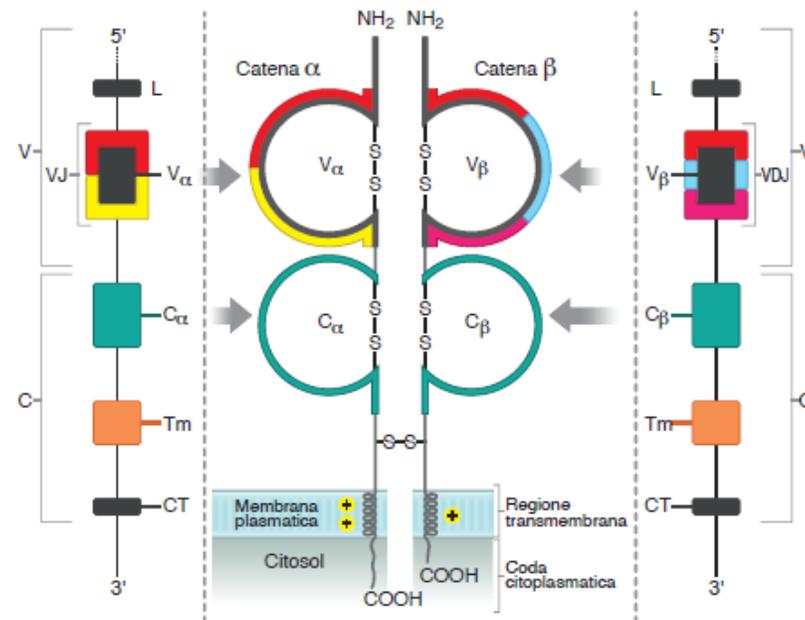
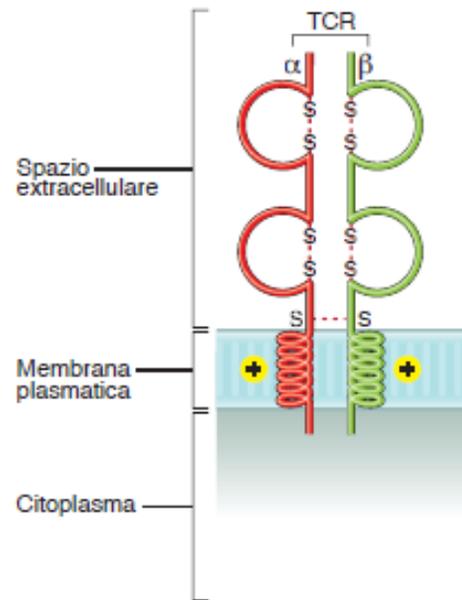
I passaggi della maturazione dei linfociti T nel timo



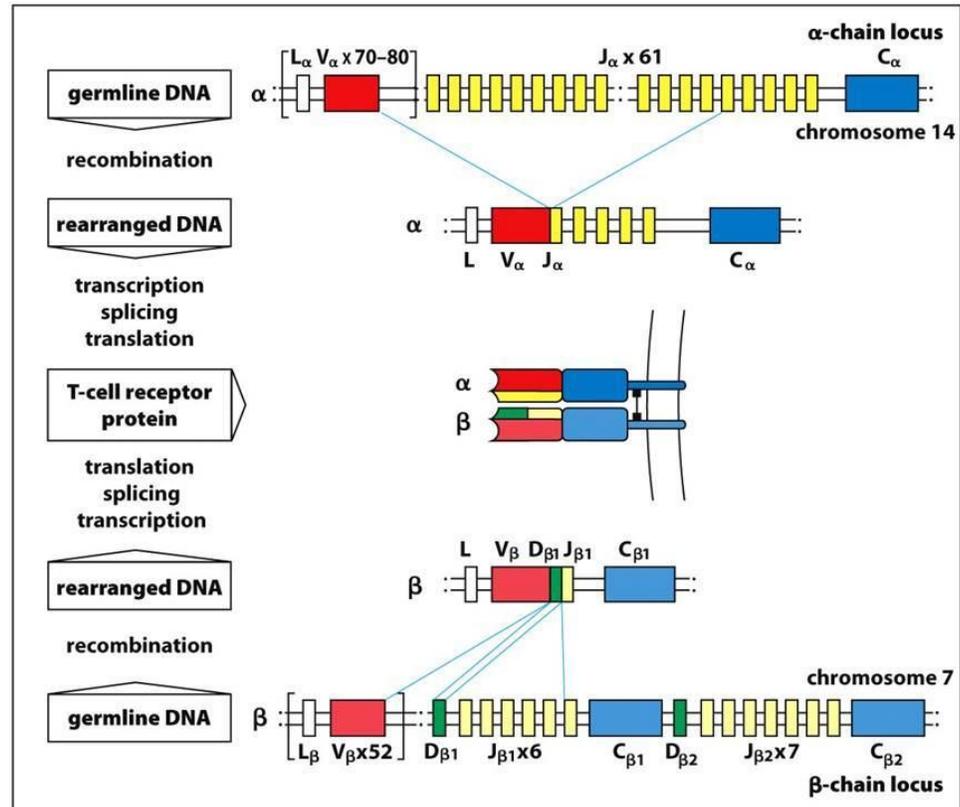
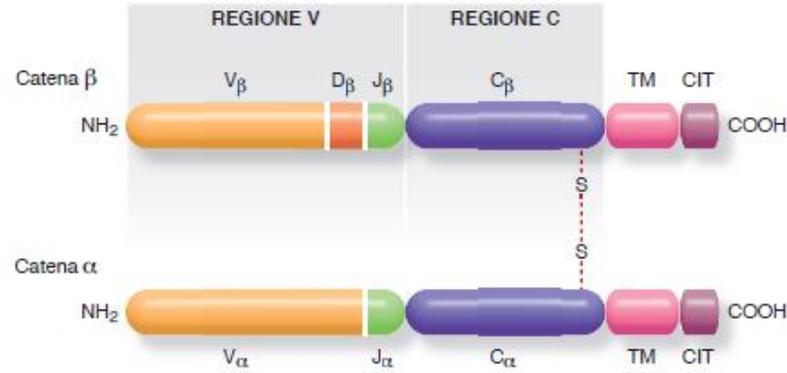
La differenziazione timica dei linfociti T



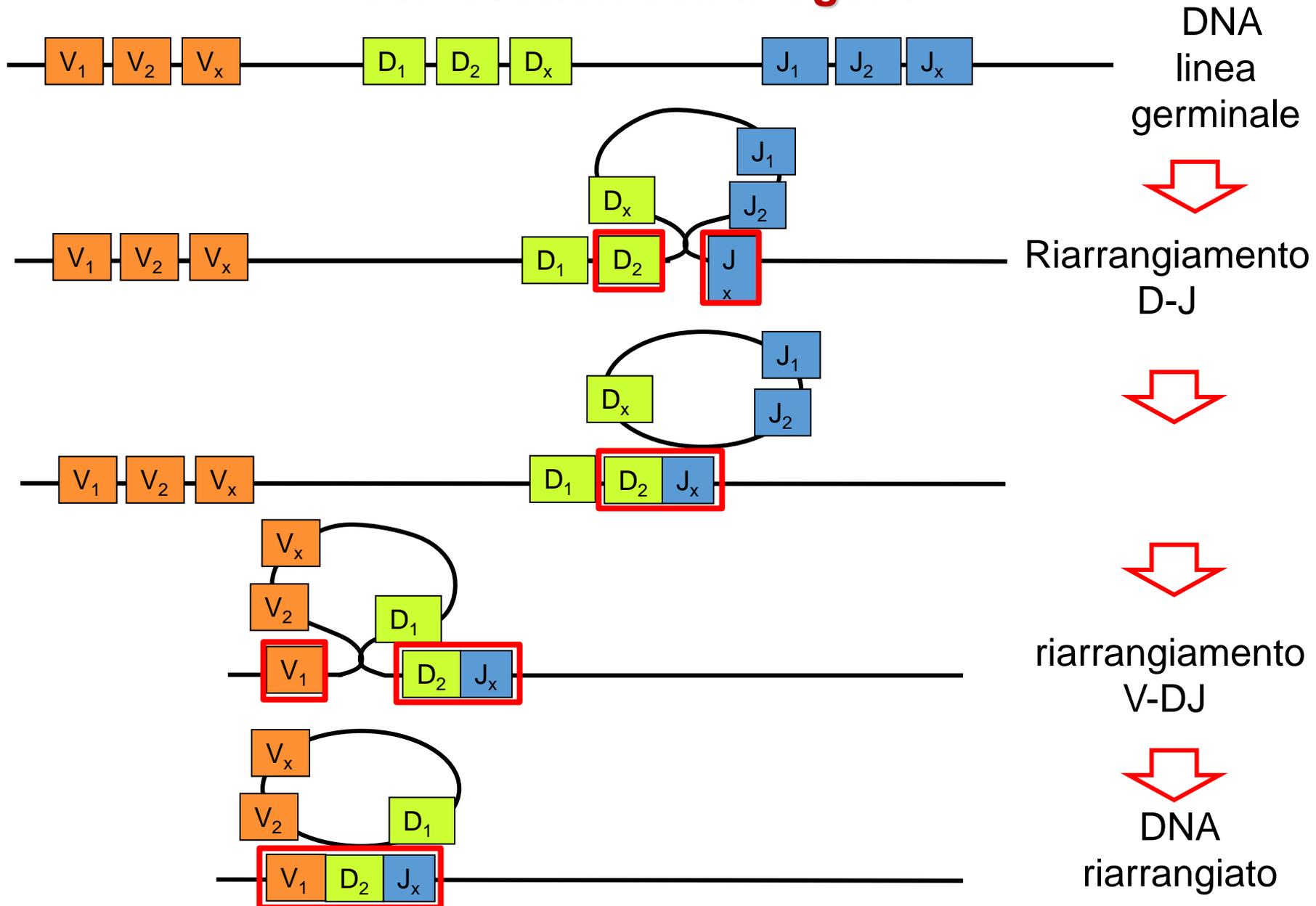
Il TCR è formato da segmenti genici diversi «assemblati»



La ricombinazione dei geni del TCR (ricombinazione somatica)



I riarrangiamenti somatici sono necessari per l'espressione dei recettori dell'antigene



Numero (approssimativo) di segmenti genici V, D, J e C del TCR $\alpha\beta$

CATENA	CROMOSOMA	NUMERO DI SEGMENTI GENICI			
		Regione variabile			Regione costante
		V	D	J	C
α	14	~70	—	~60	1
β	7	~50	2	~15	2
γ	7	14	—	5	2
δ	14	3	3	3	1

L'affinità del TCR per il complesso MHC/peptide *self* condiziona la sopravvivenza dei linfociti in via di sviluppo (timociti)

