

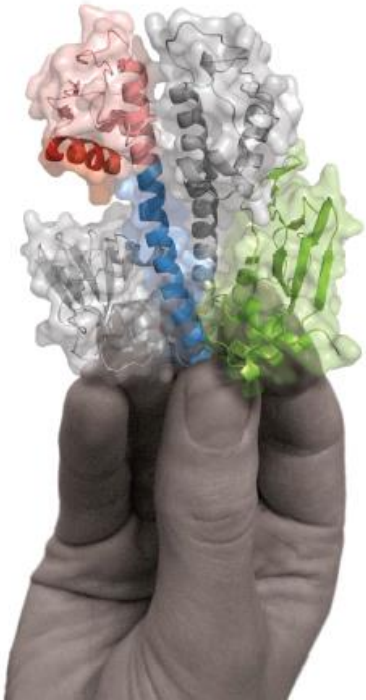


la Scienza a portata di mano

Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

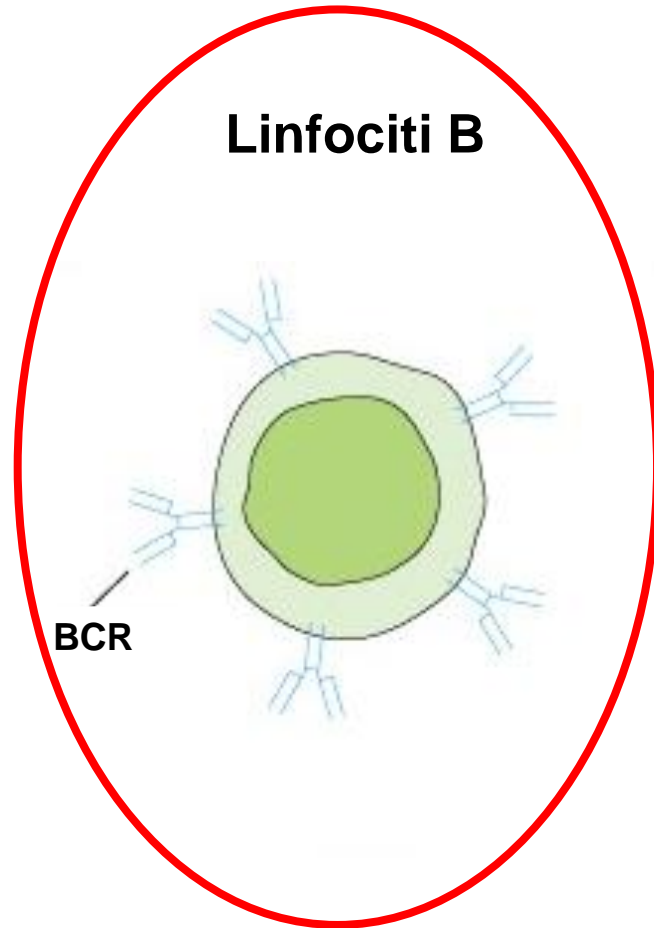
*L'immunità adattativa:
i linfociti B (parte I)*



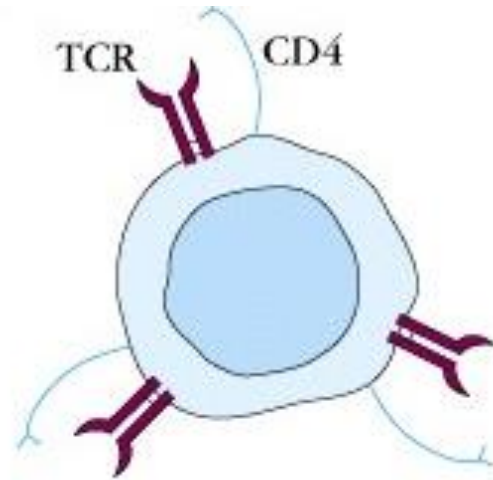
Anno Accademico 2024-2025

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

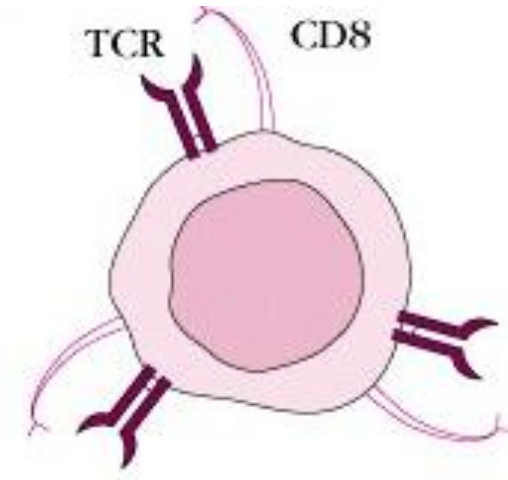
Le diverse popolazioni di linfociti e i loro recettori



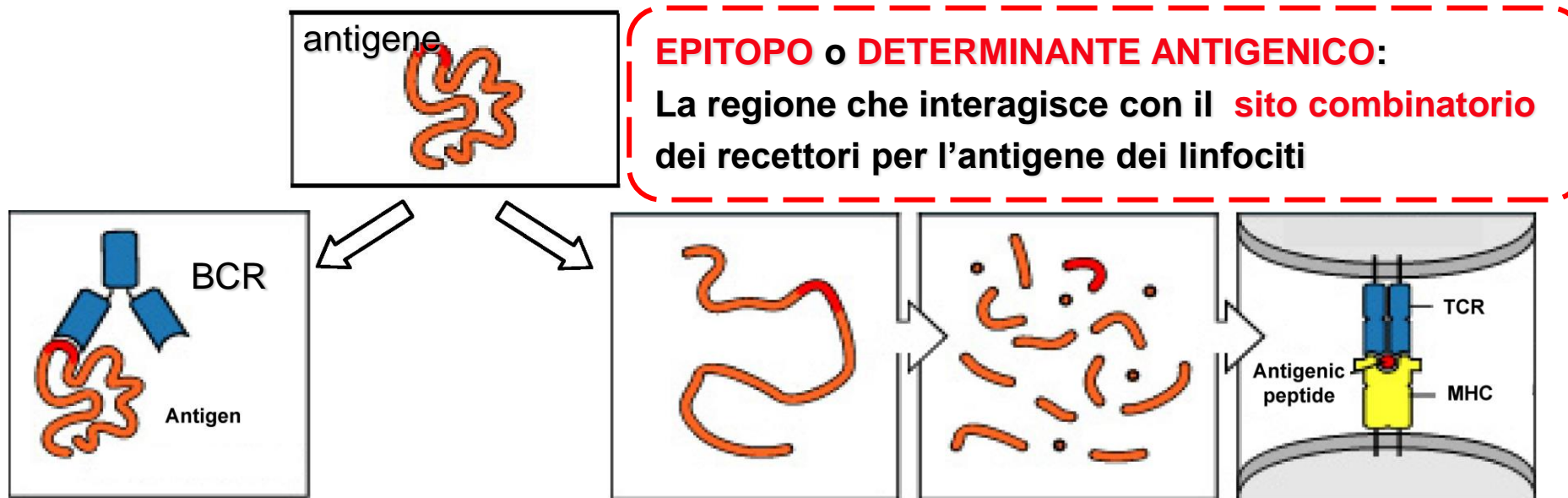
Linfociti T helper



Linfociti T citotossici



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

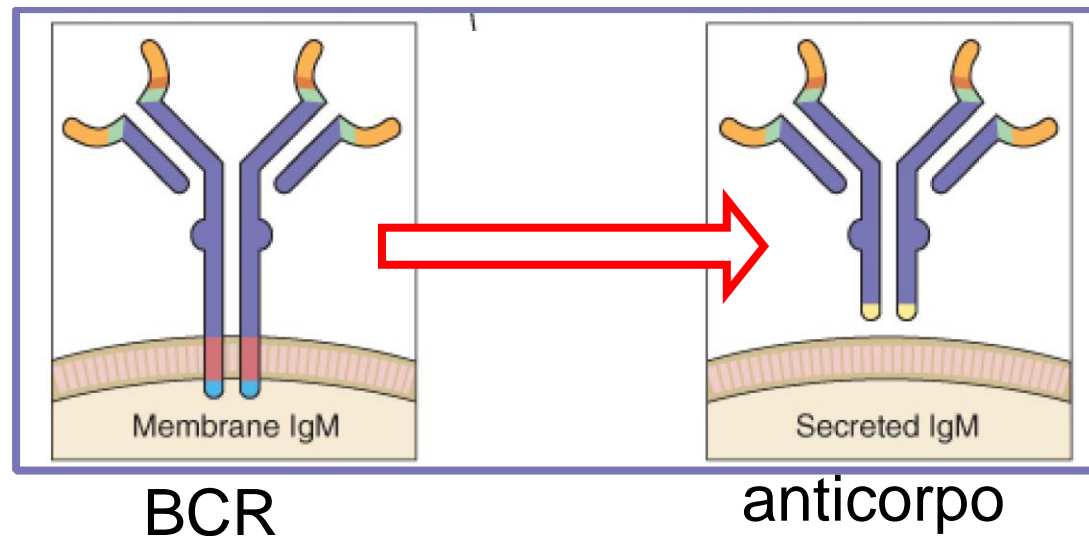
T

- 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

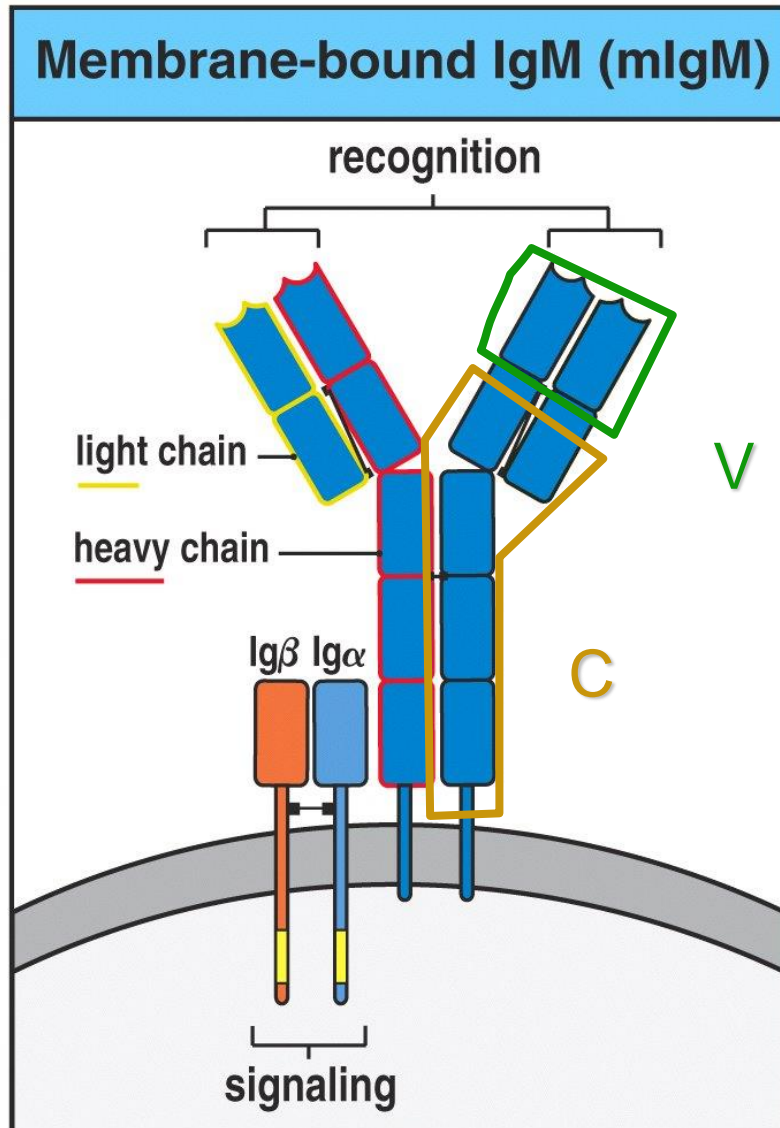
Linfociti B: alcuni fatti

- Vengono prodotti inizialmente nel **feto**, verso l' **8-9 settimana**
- Poi subentra il **midollo osseo**, per tutta la vita
- Ogni giorno ne produciamo il **10-20%** del totale (ma ne perdiamo altrettanti!)
- Ogni cellula B ha sulla sua superficie circa **100.000** recettori specifici per l'antigene (BCR)

I linfociti B producono gli anticorpi!



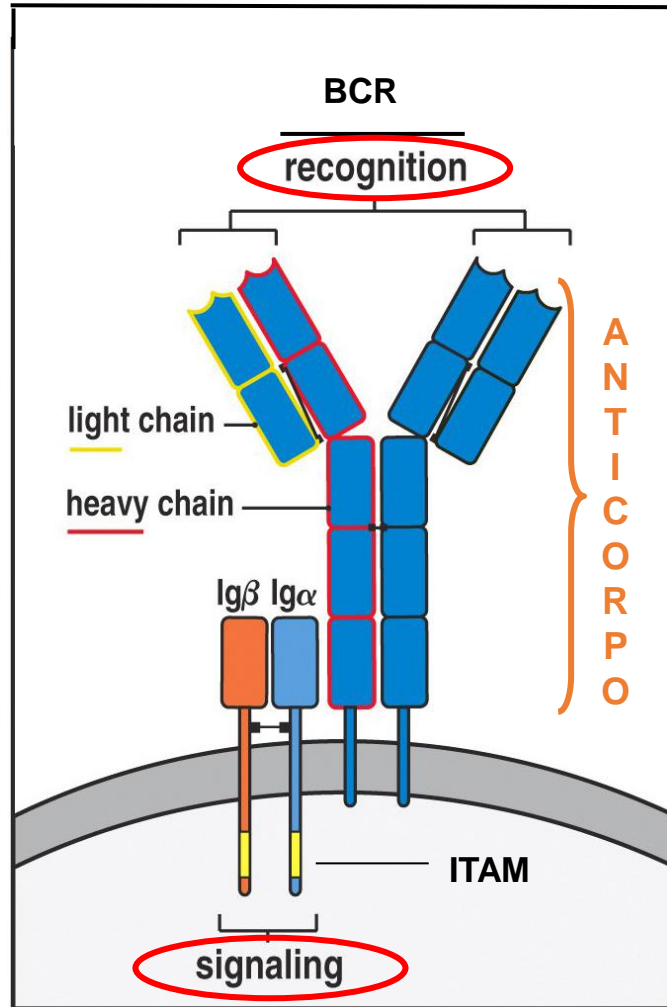
Il recettore dei linfociti B: BCR (B cell receptor)



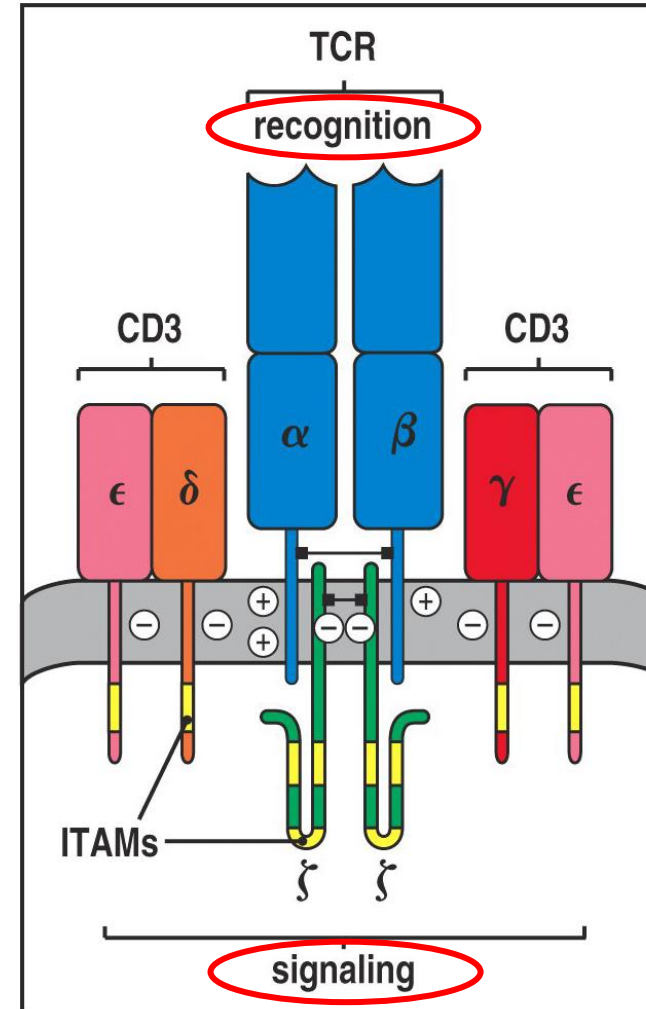
1. L'antigene si lega al BCR, viene internalizzato e presentato a linfociti T helper in associazione con l'MHC di classe II.
2. L'antigene legato al BCR invia segnali alla cellula B, che prolifera e si differenzia.

Le molecole in grado di riconoscere l'antigene

Recettore della cellula B

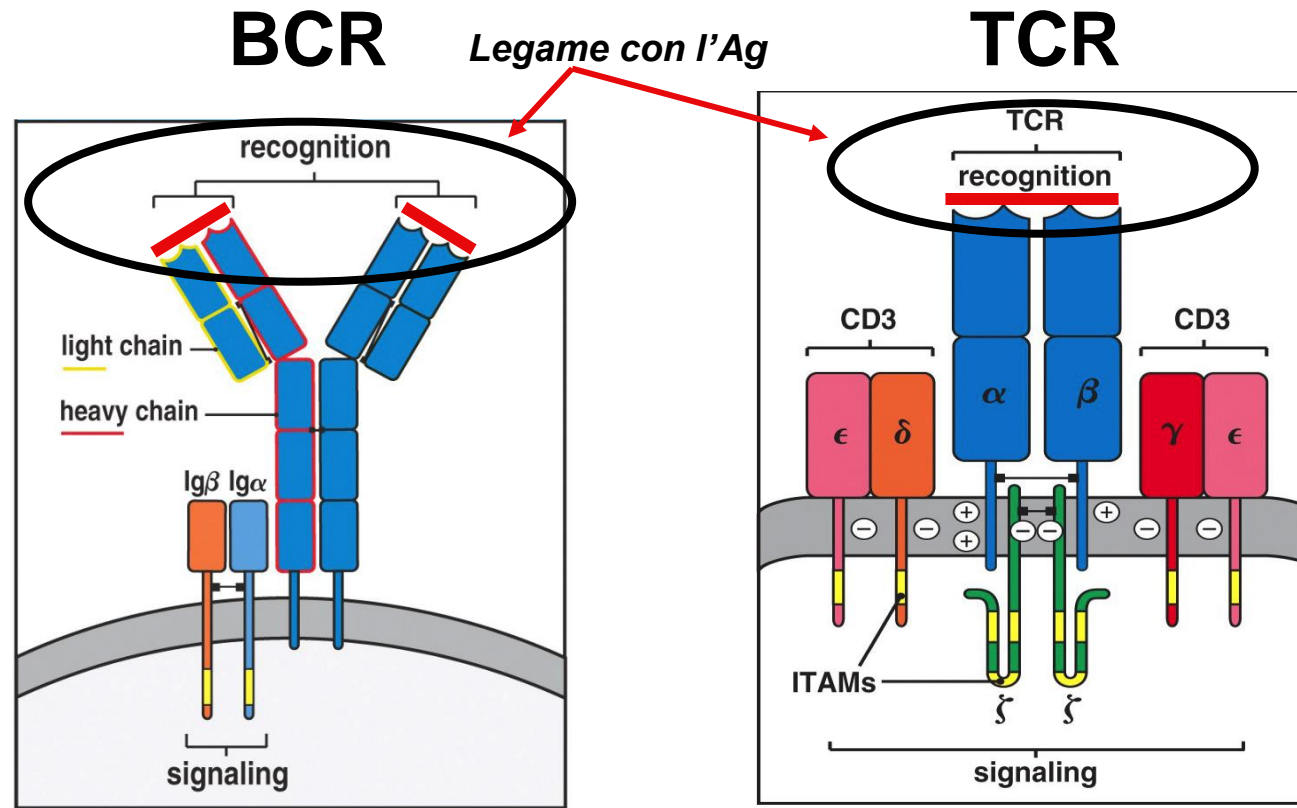


Recettore della cellula T



Quanti antigeni possono essere riconosciuti? 10^9 - 10^{11}

Antigene=Ag

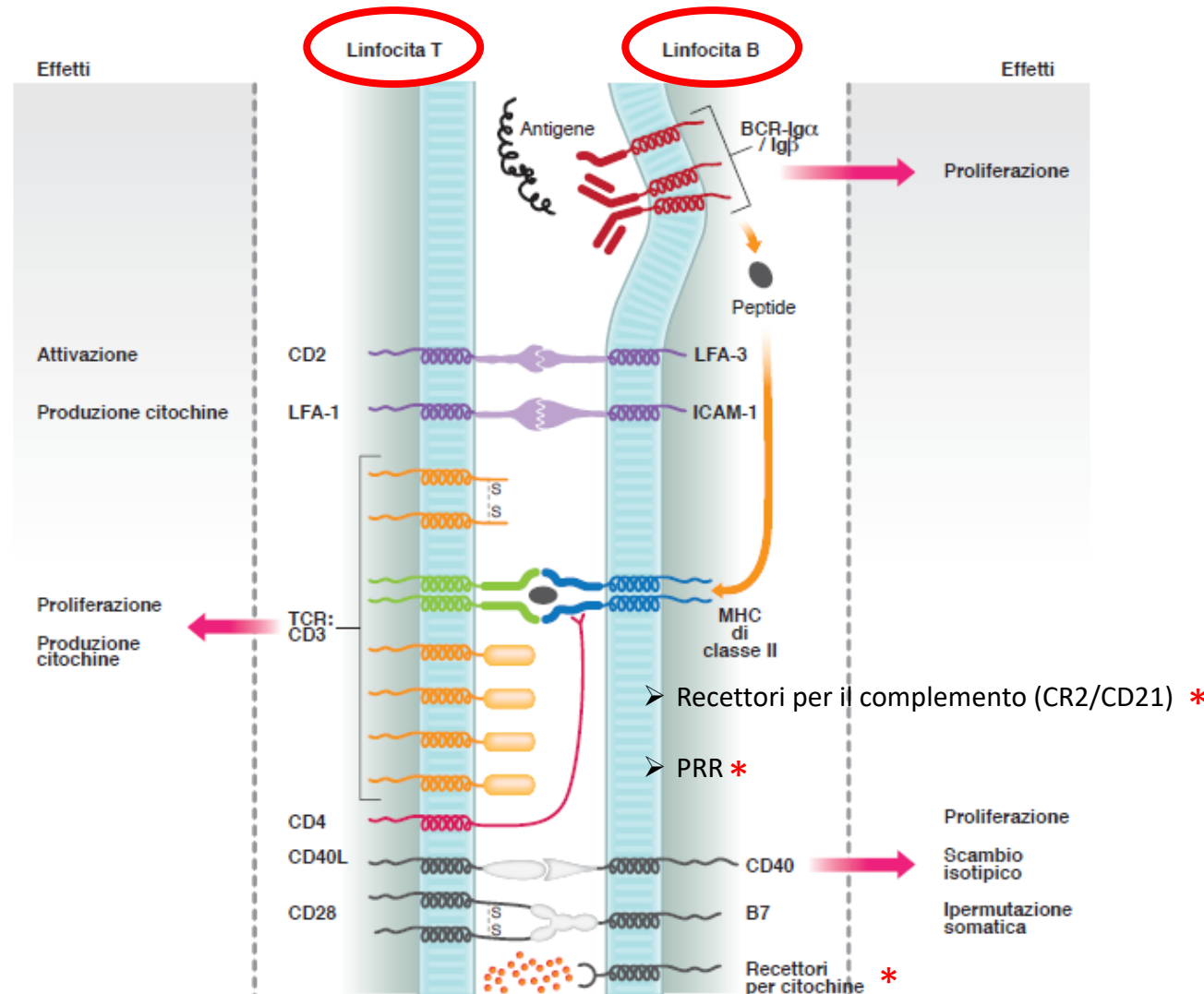


Linfociti B

Linfociti T

| | | |
|------------------------------|---|--------------------------|
| Interazione con l'Ag | Ag solubile/BCR (binaria) | Ag/TCR/MHC (ternaria) |
| Natura dell'Ag | proteine, polisaccaridi lipidi | proteine |
| Caratteristiche dell'epitopo | accessibile, idrofilo, conformazionale | in grado di legare l'MHC |

La comunicazione tra linfociti T e B



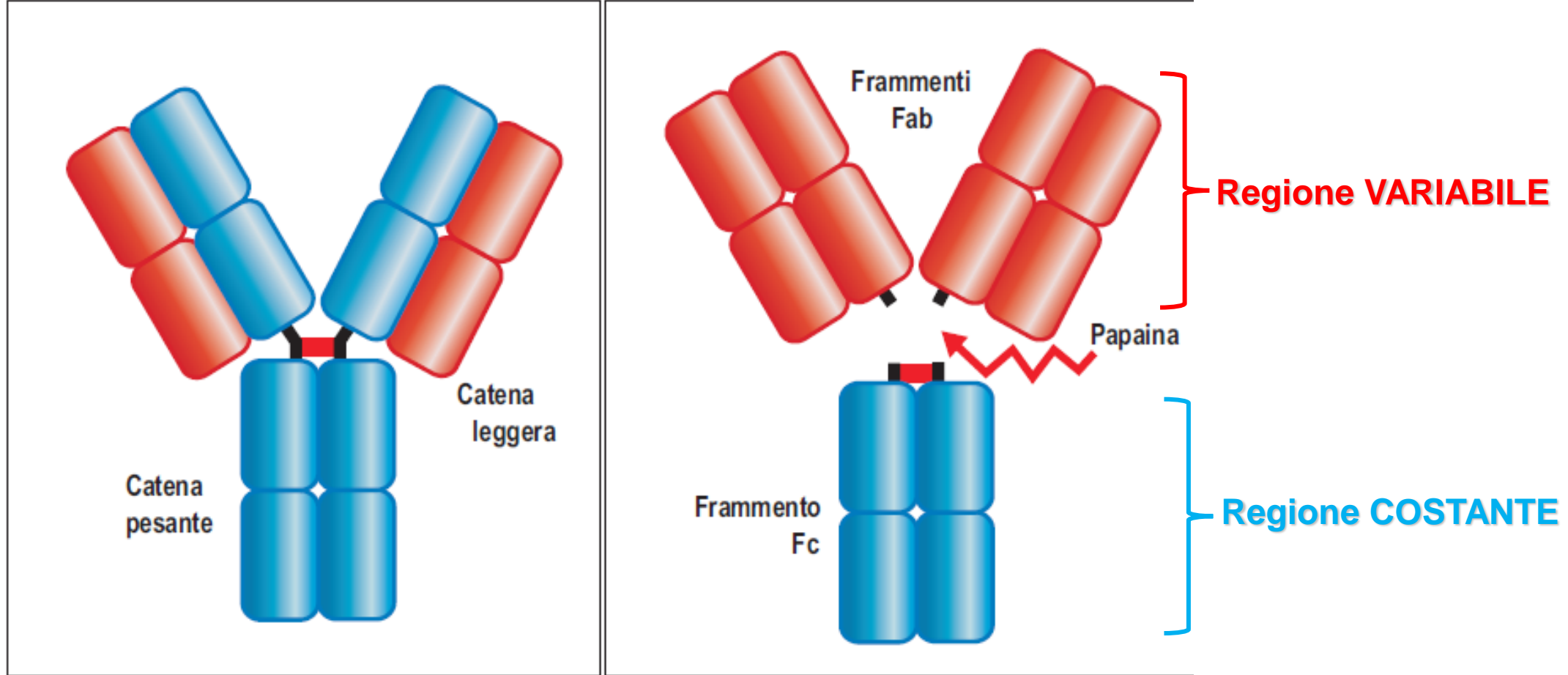
Anche i linfociti B hanno bisogno del doppio segnale per l'attivazione!

Come i linfociti T....

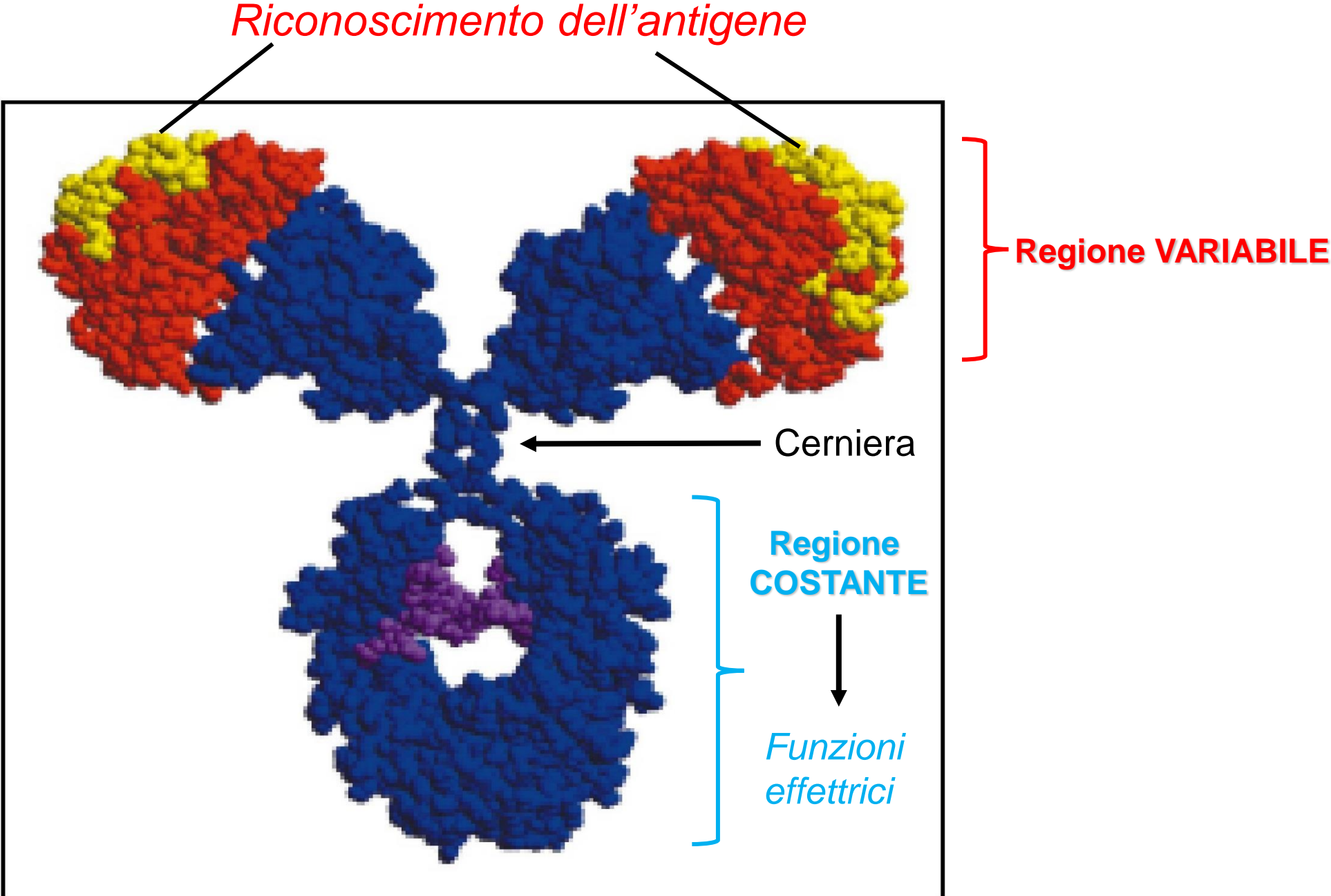
* Esempi di recettori che possono attivare i linfociti B anche in assenza dei linfociti T

La struttura degli anticorpi

Struttura di un anticorpo



Struttura di un anticorpo



Struttura di un anticorpo

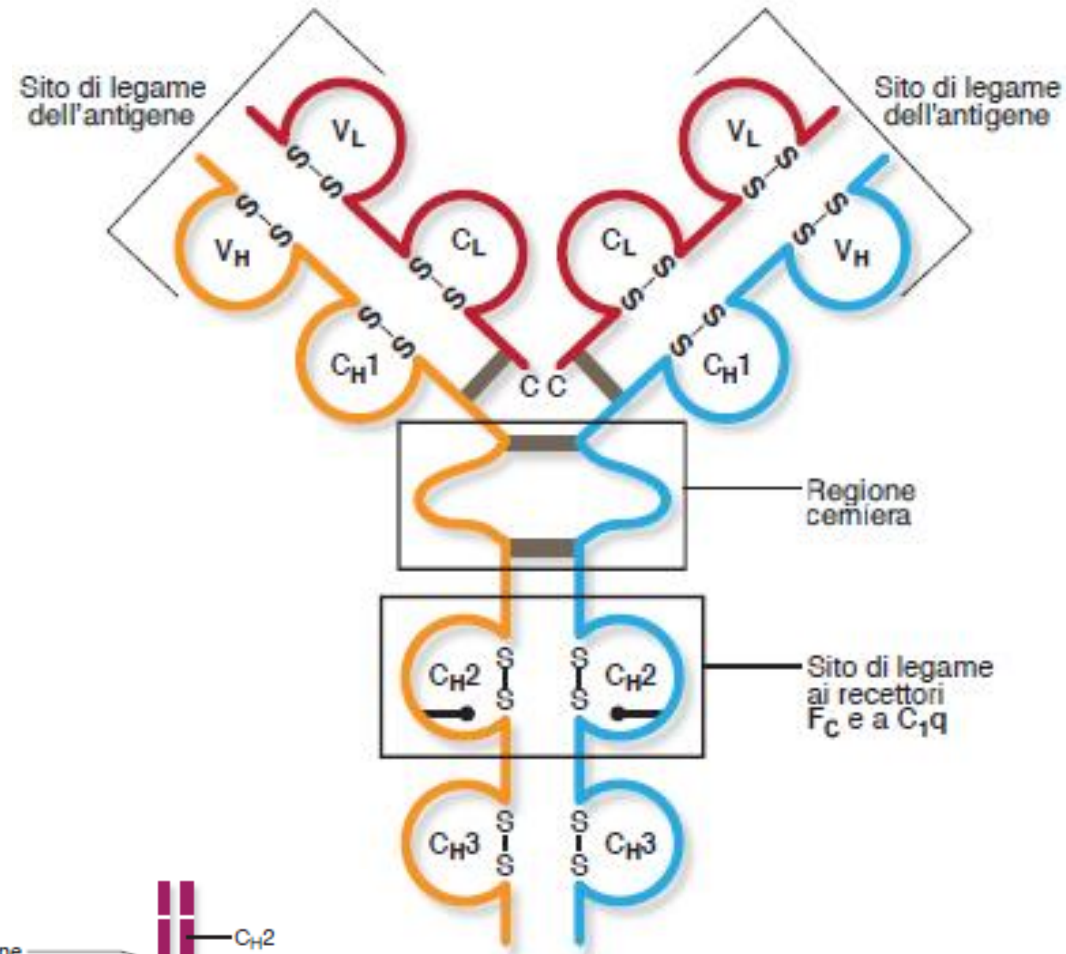
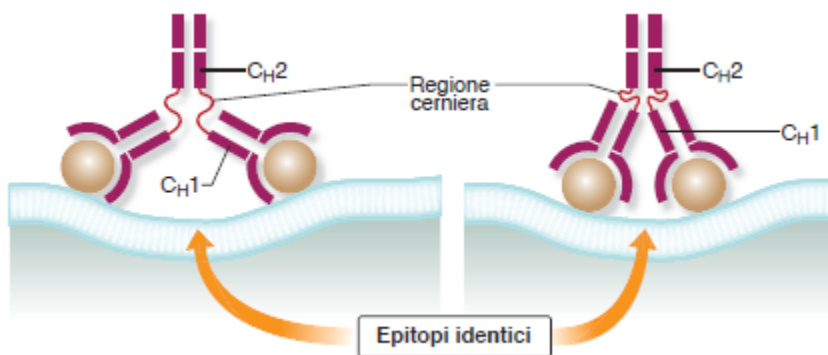
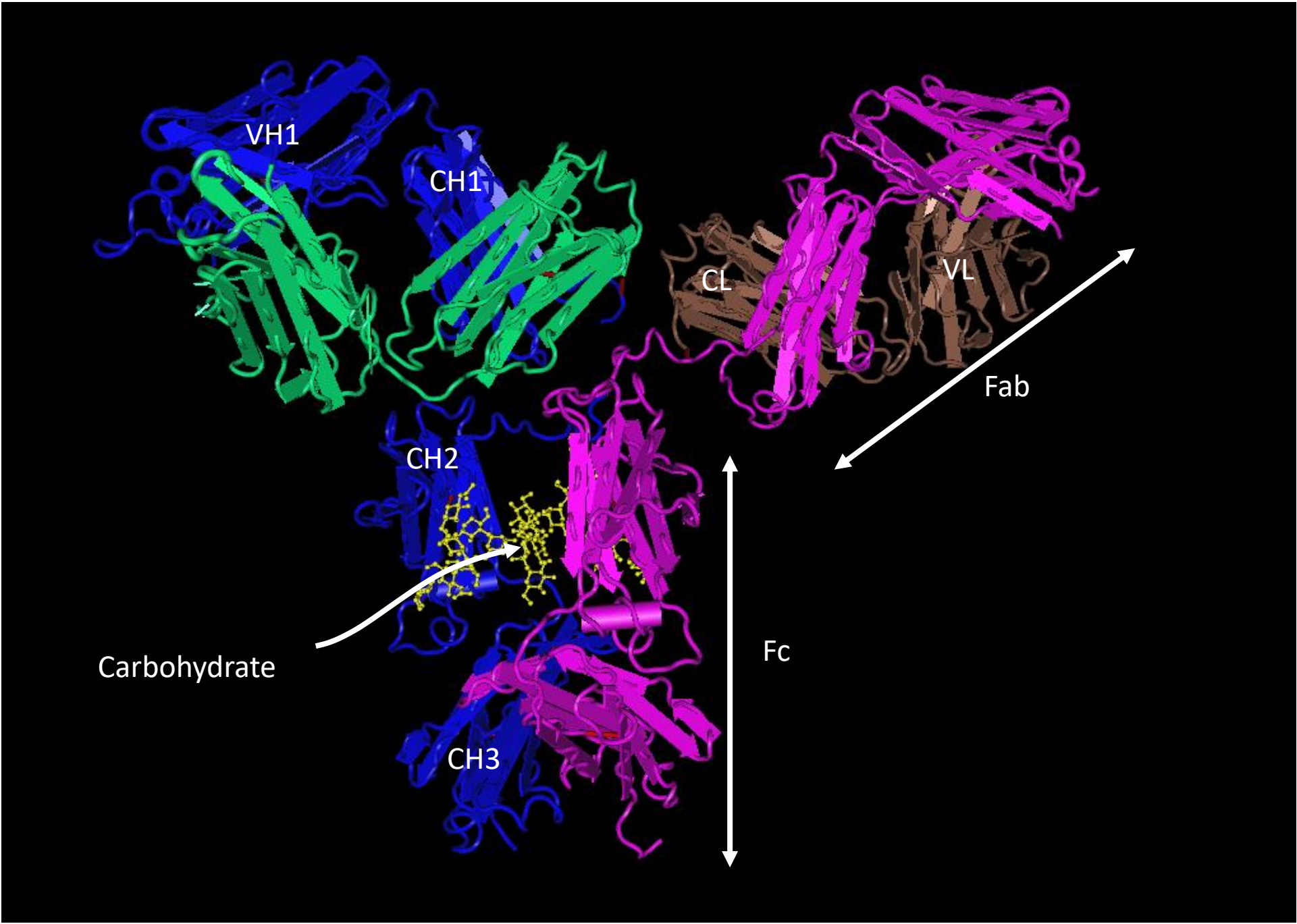


FIGURA 6.5.

La flessibilità della regione cerniera. La regione cerniera consente una certa mobilità delle due braccia Fab della molecola di Ig, permettendo alla molecola stessa di interagire con due epitopi identici più o meno vicini tra loro in una stessa molecola di antigene (espressa ad esempio sulla superficie di un batterio).





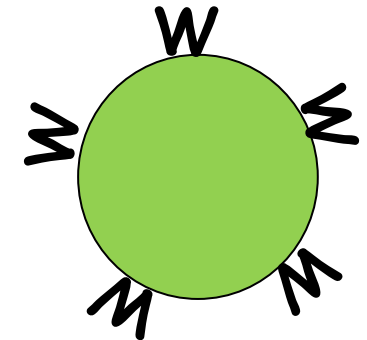
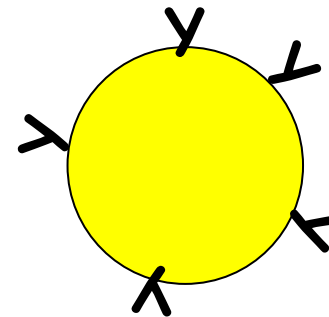
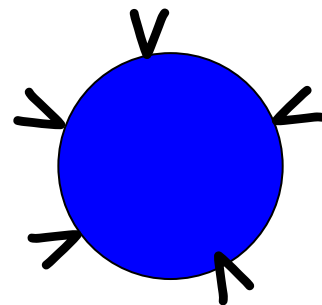
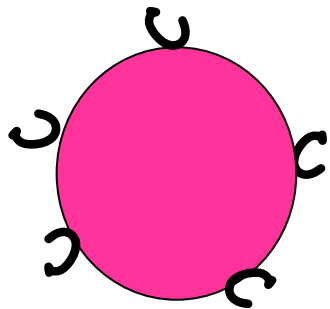
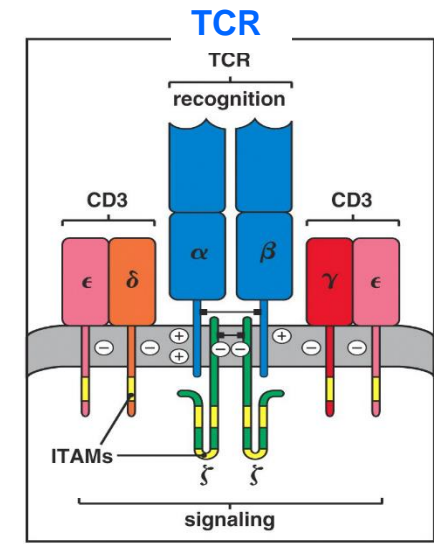
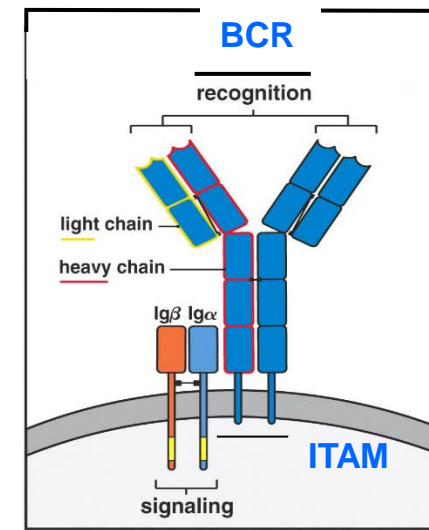
Classi (e sottoclassi) di anticorpi

| Caratteristiche | Tipo di Ig | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | sIgA | IgM | IgD | IgE |

**Come, dove e quando
si generano
i linfociti B e gli anticorpi?**

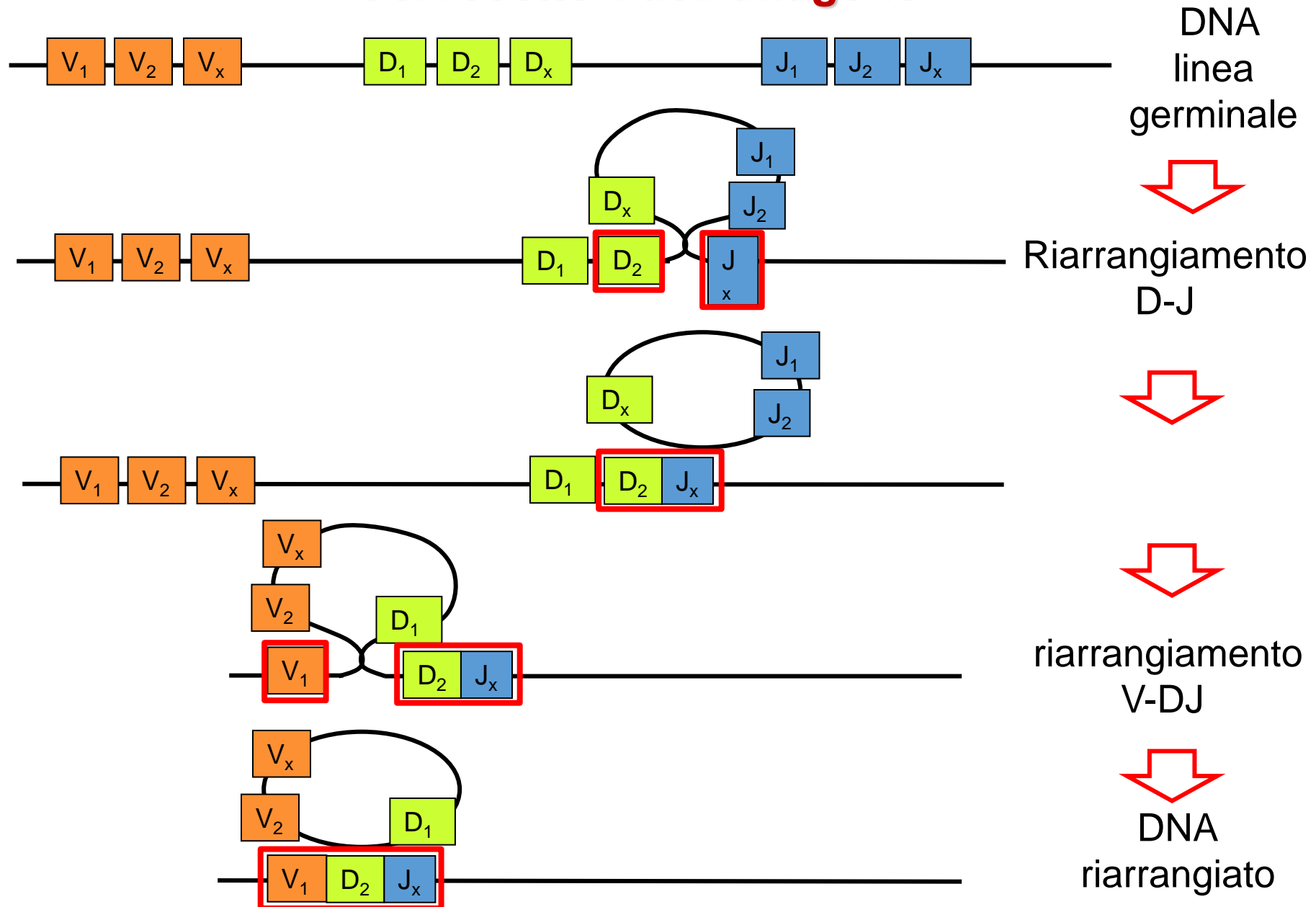
**La RICOMBINAZIONE SOMATICA (o riarrangiamento VDJ)
e la MATURAZIONE DEI LINFOCITI B (e T)**

- I **Linfociti T e B** riconoscono l'antigene estraneo grazie alla presenza di recettori specifici.
- I recettori per l'antigene si formano durante la maturazione dei linfociti, mediante eventi di ricombinazione somatica del tutto casuali.
- Ogni linfocita al termine della ricombinazione somatica esprimerà un solo tipo di recettore per l'antigene, che è diverso da quello degli altri linfociti.

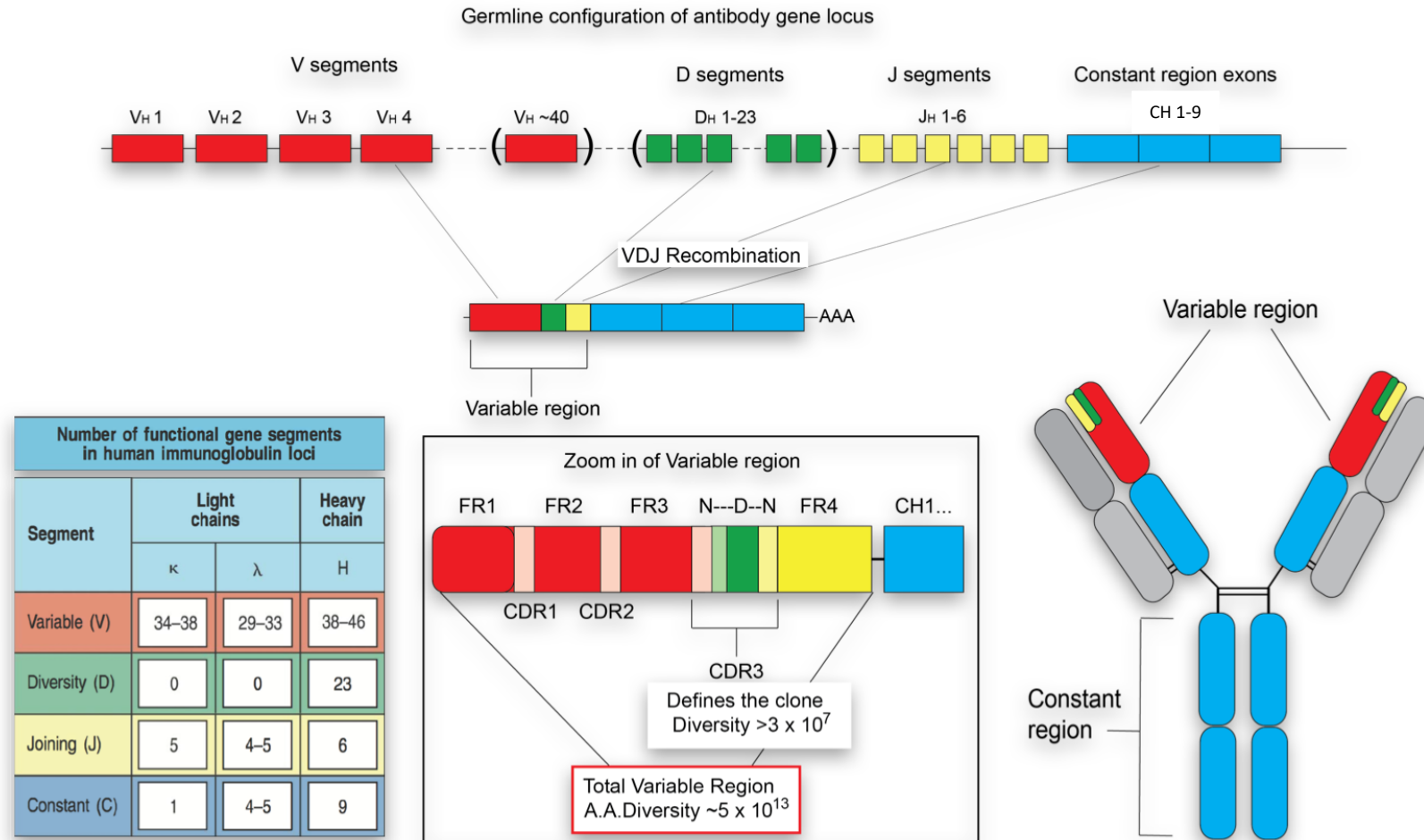


COME e QUANDO SI FORMANO I RECETTORI PER L'ANTIGENE?

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



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



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

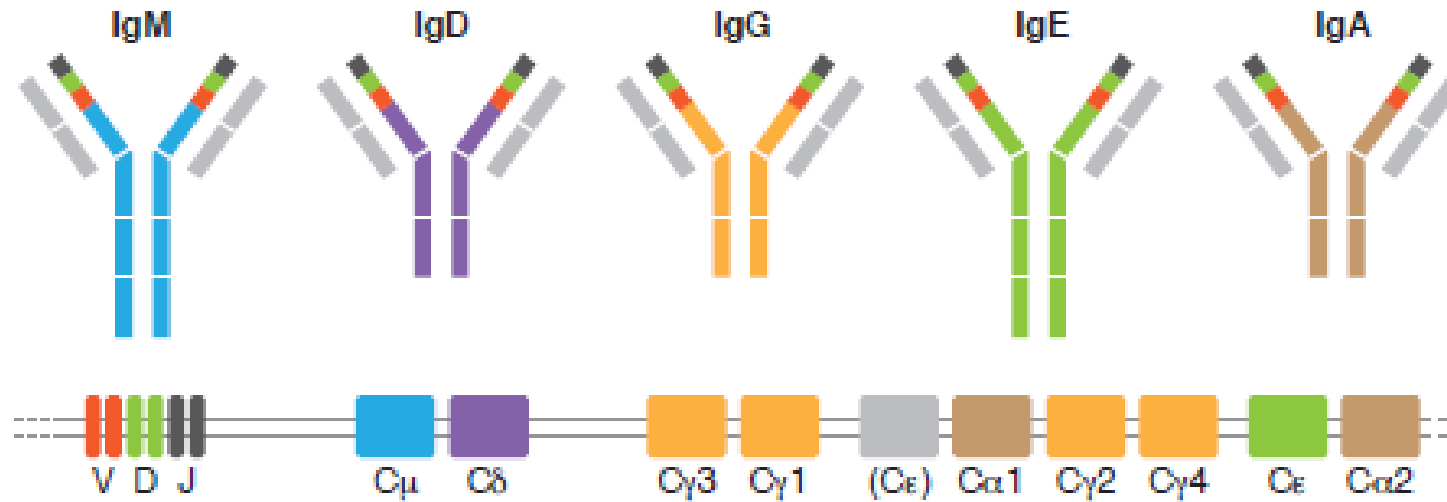
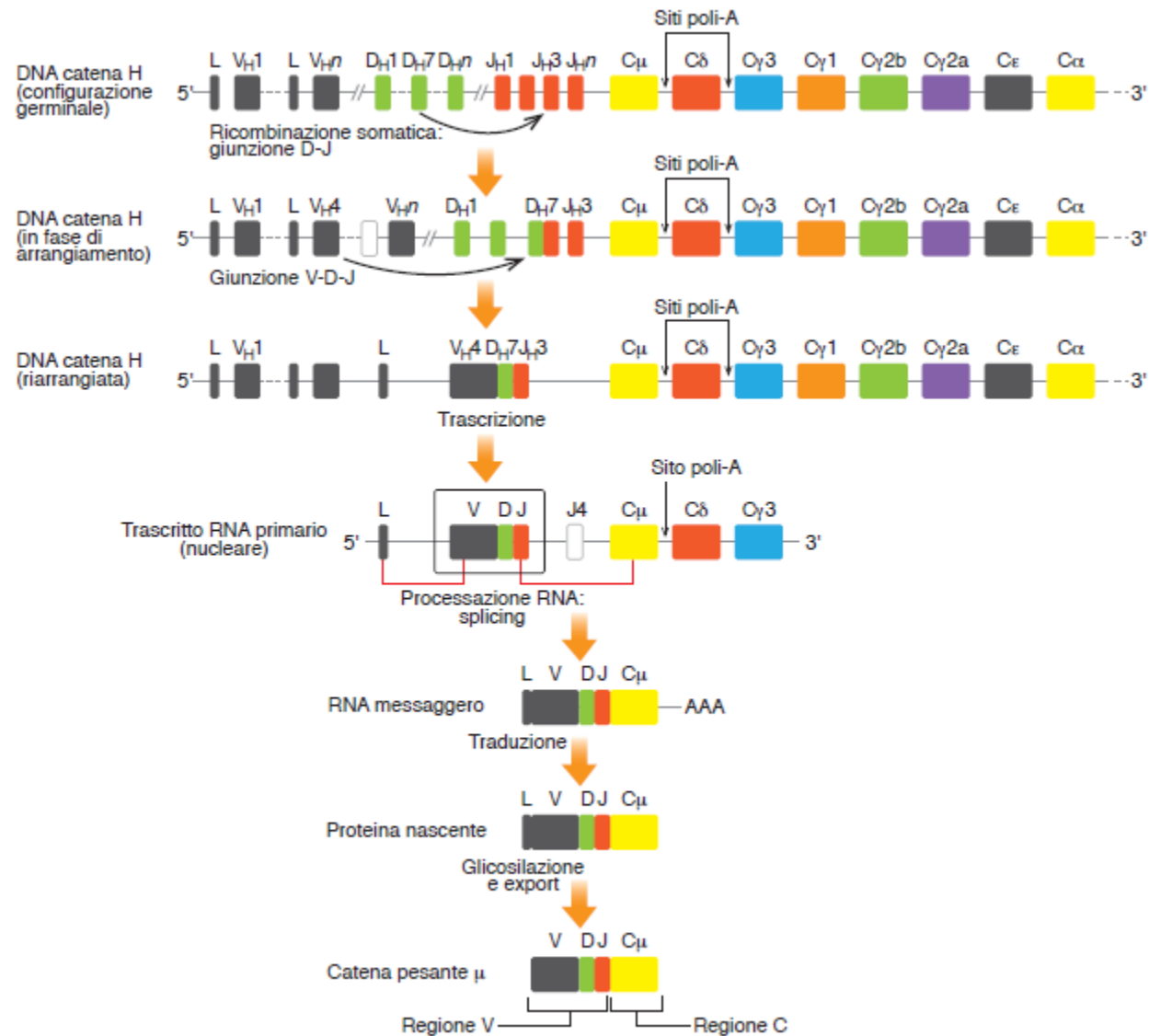


FIGURA 6.13.

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

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



- ✓ I primi anticorpi che si formano sono le IgM e le IgD.
- ✓ Il resto del DNA rimane intatto per la generazione degli altri isotipi (*switch isotipico*)

Scambio di classe degli anticorpi (*switch* isotipico)

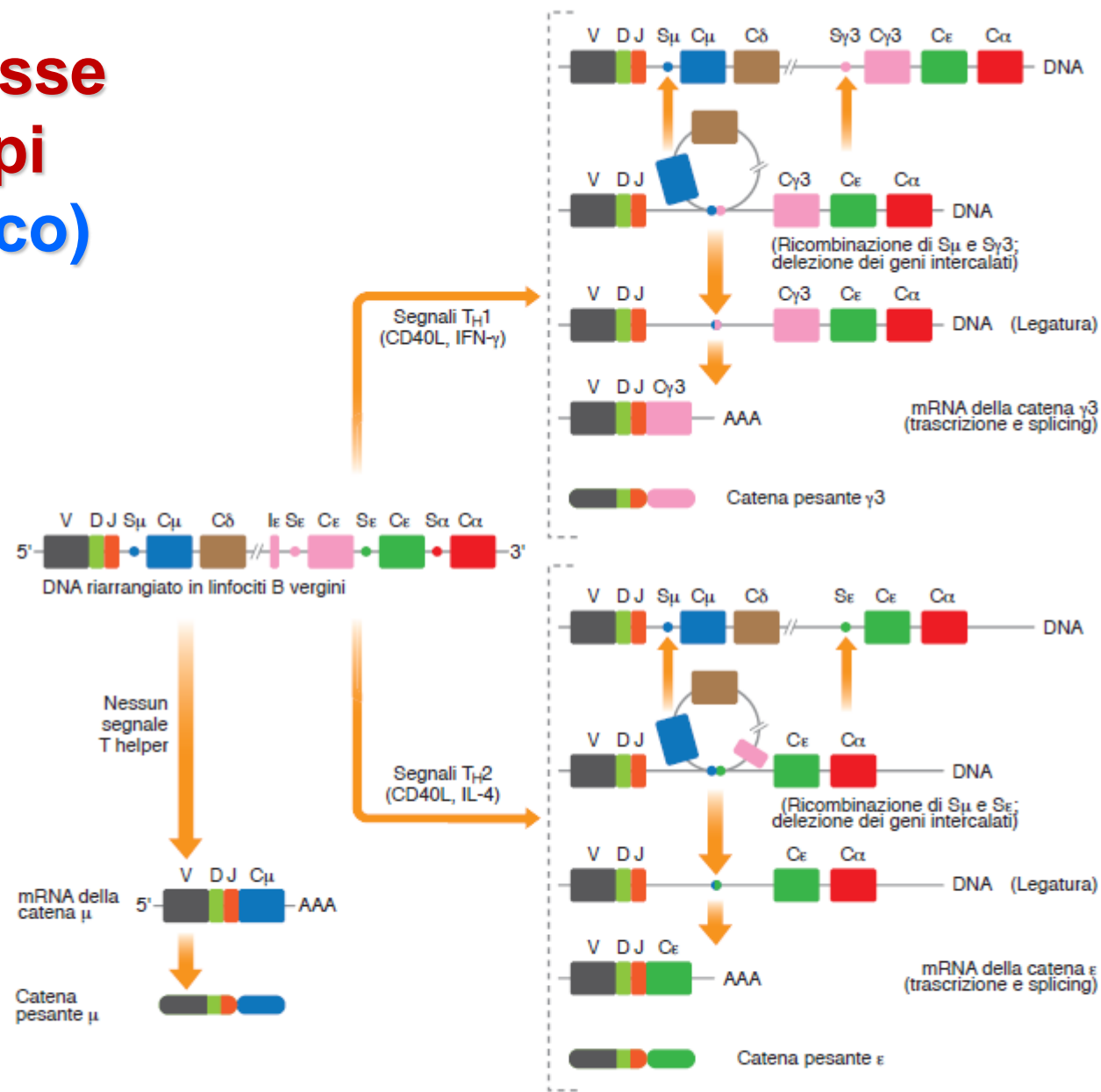
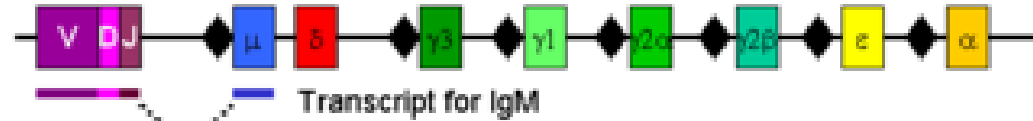


FIGURA 6.31.

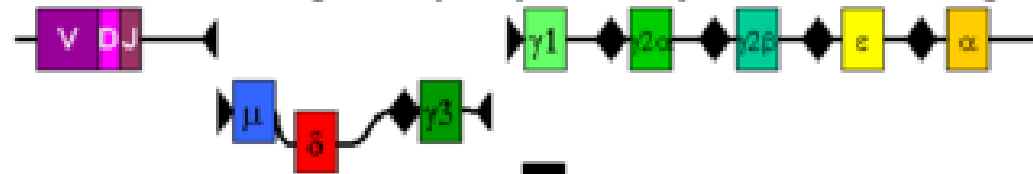
Lo **switch isotipico**. A differenza di quanto accade per la co-espressione di IgM e IgD e per la produzione di Ig secrete e di membrana, lo scambio isotipico non è mediato da fenomeni di *splicing* alternativo dell'RNA ma da un riarrangiamento irreversibile del DNA del cromosoma 14, con elisione di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

Scambio di classe degli anticorpi (*switch* isotipico)

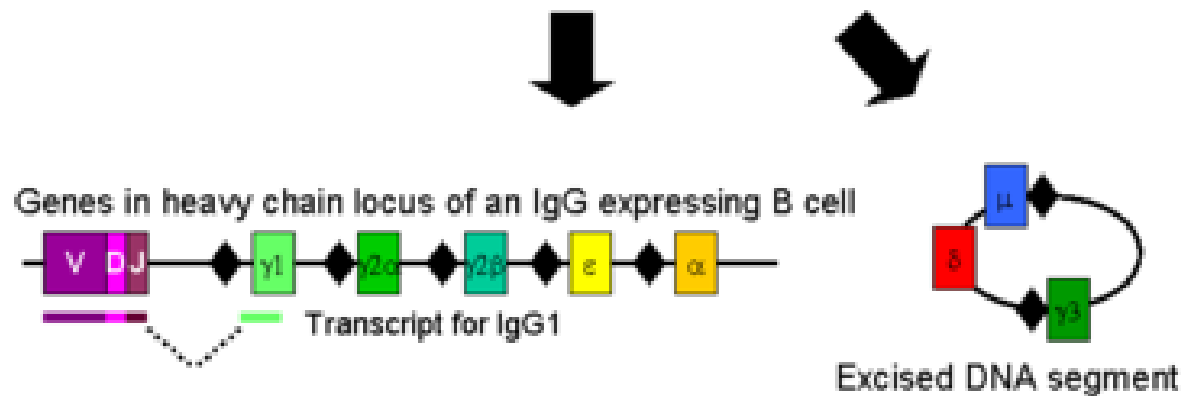
Genes in heavy chain locus of an IgM expressing B cell



Removal of DNA segment by enzyme activity between switch regions



Non-homologous end joining of DNA at switch regions

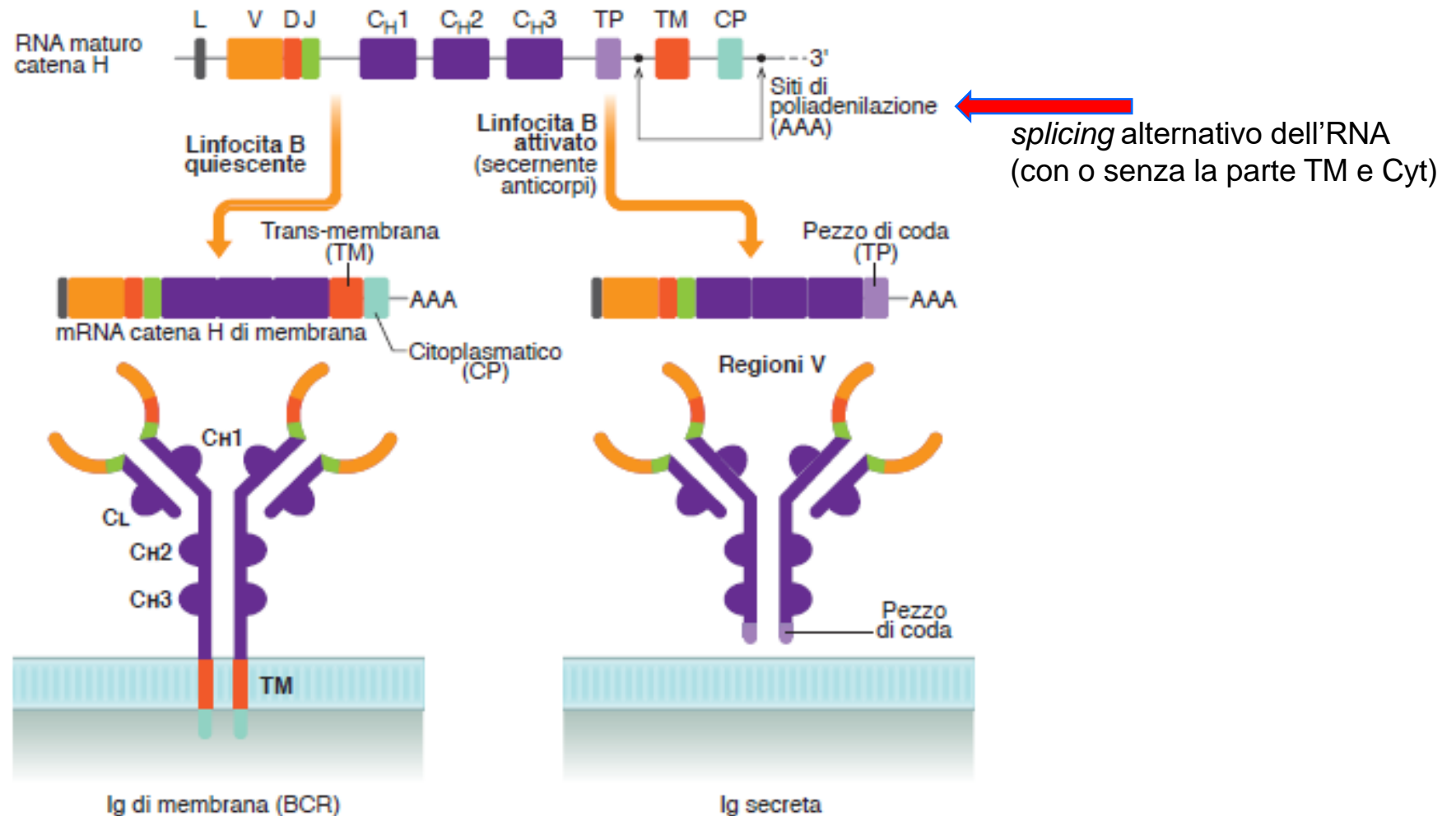


Come fa un anticorpo di membrana ad essere secreto?

Il passaggio da BCR ad anticorpo solubile

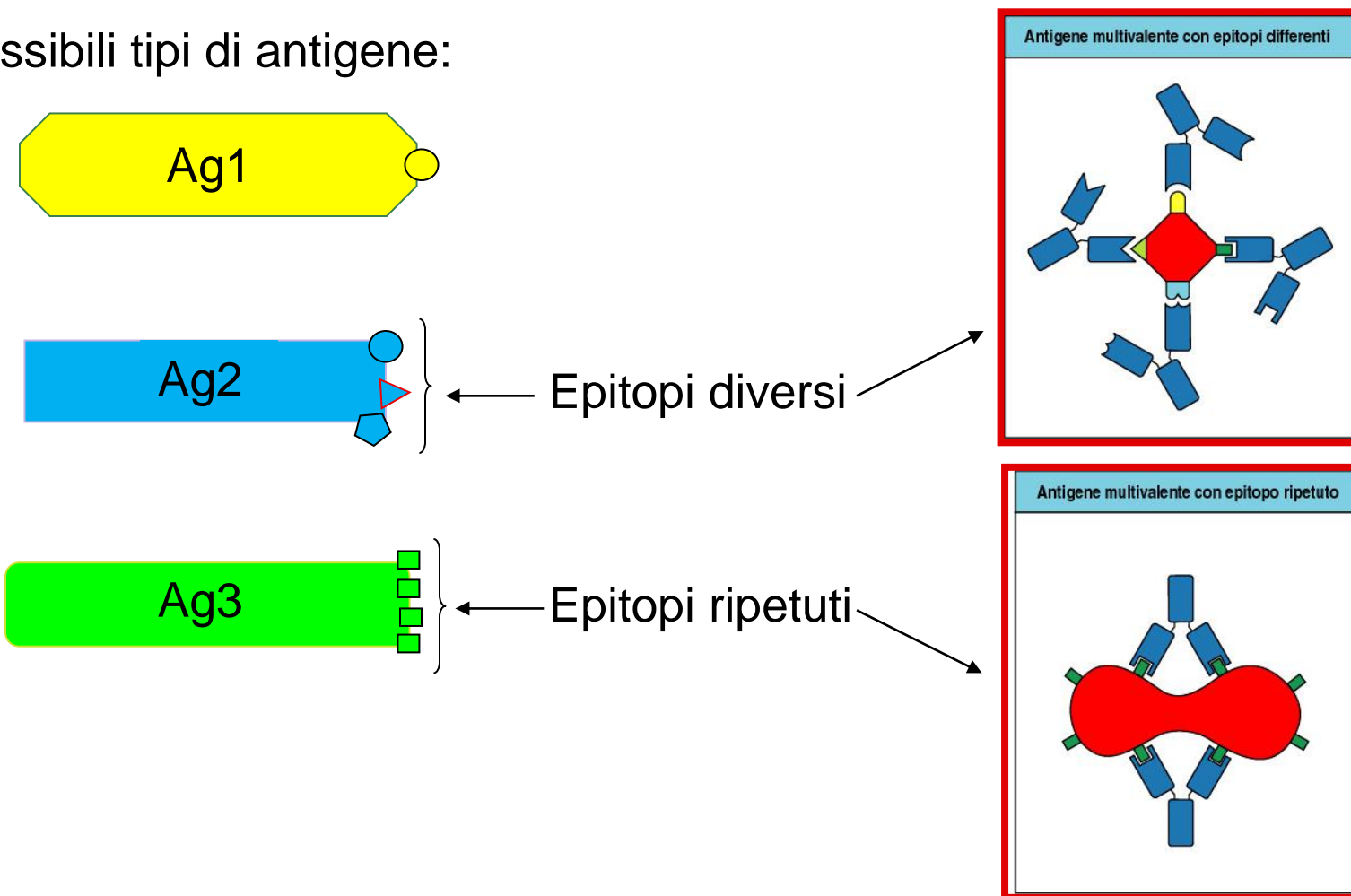
FIGURA 6.29.

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



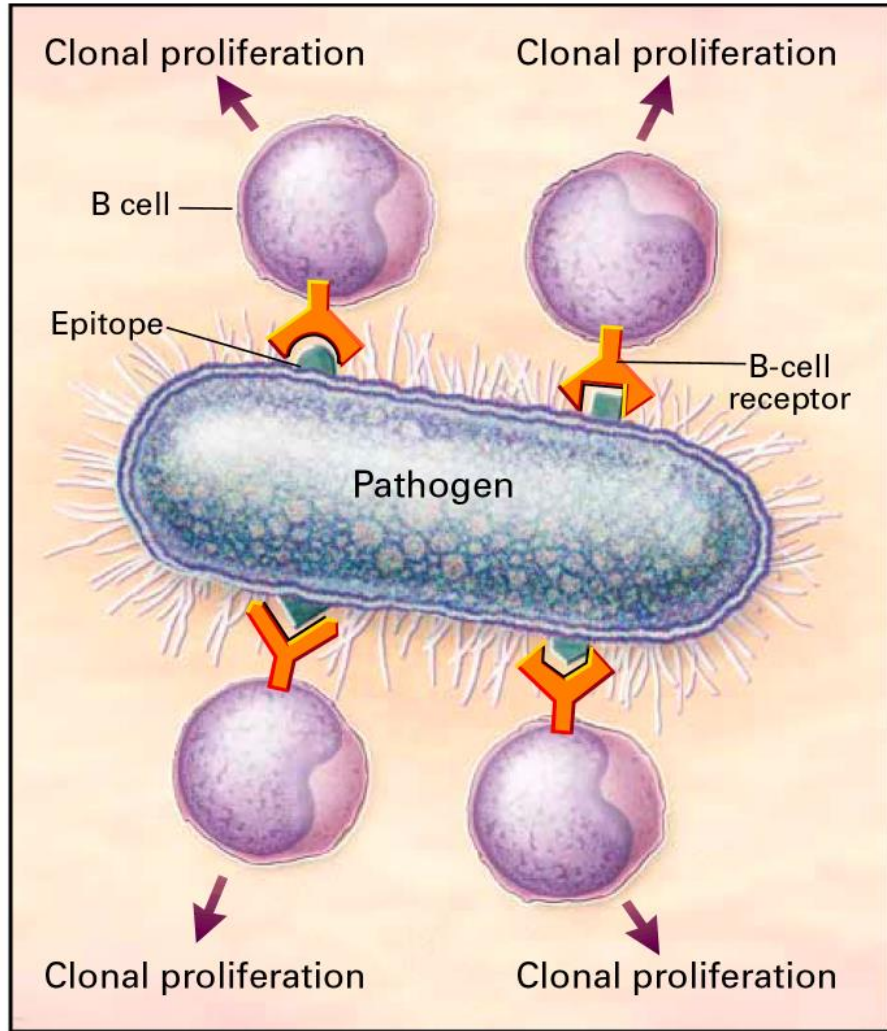
- Un **antigene** è una molecola che induce la sintesi di anticorpi.
- L'**epitopo** antigenico è quella parte dell'antigene che si combina con il sito combinatorio degli anticorpi.

Esempi di possibili tipi di antigene:

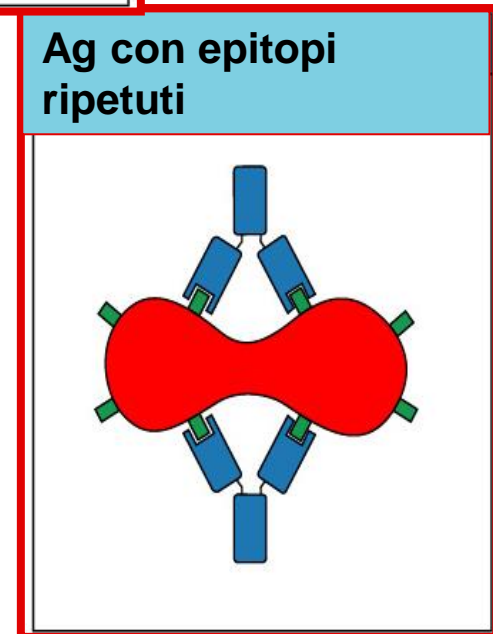
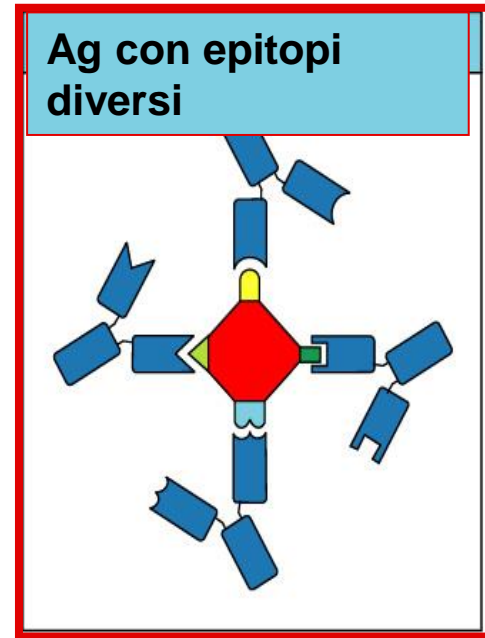


La maggior parte degli antigeni sono multivalenti (hanno MOLTI epitopi, uguali o diversi!)

La maggior parte degli antigeni sono multivalenti (hanno MOLTI epitopi!)

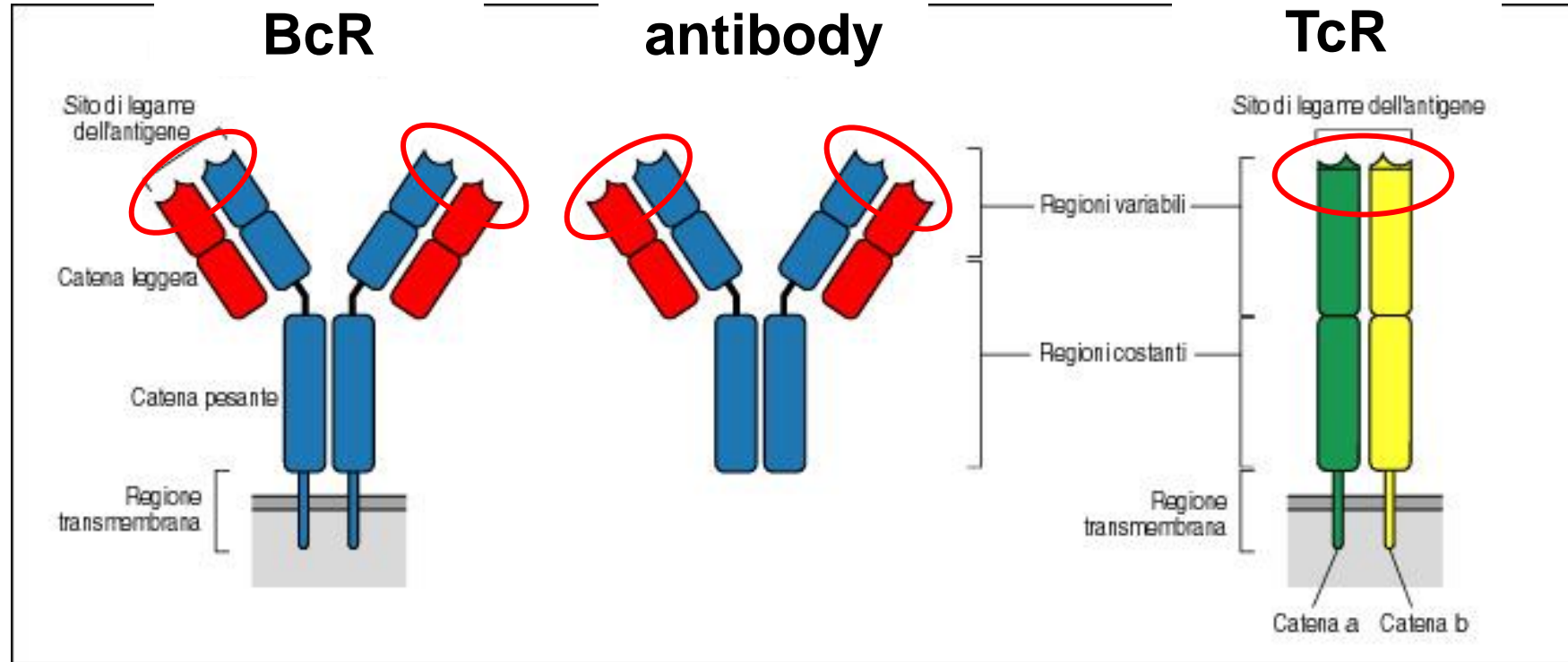


Risposta policlonale!



Quindi...

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



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

Il problema centrale del sistema immunitario è discriminare tra:

SELF

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

E

NON SELF

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

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

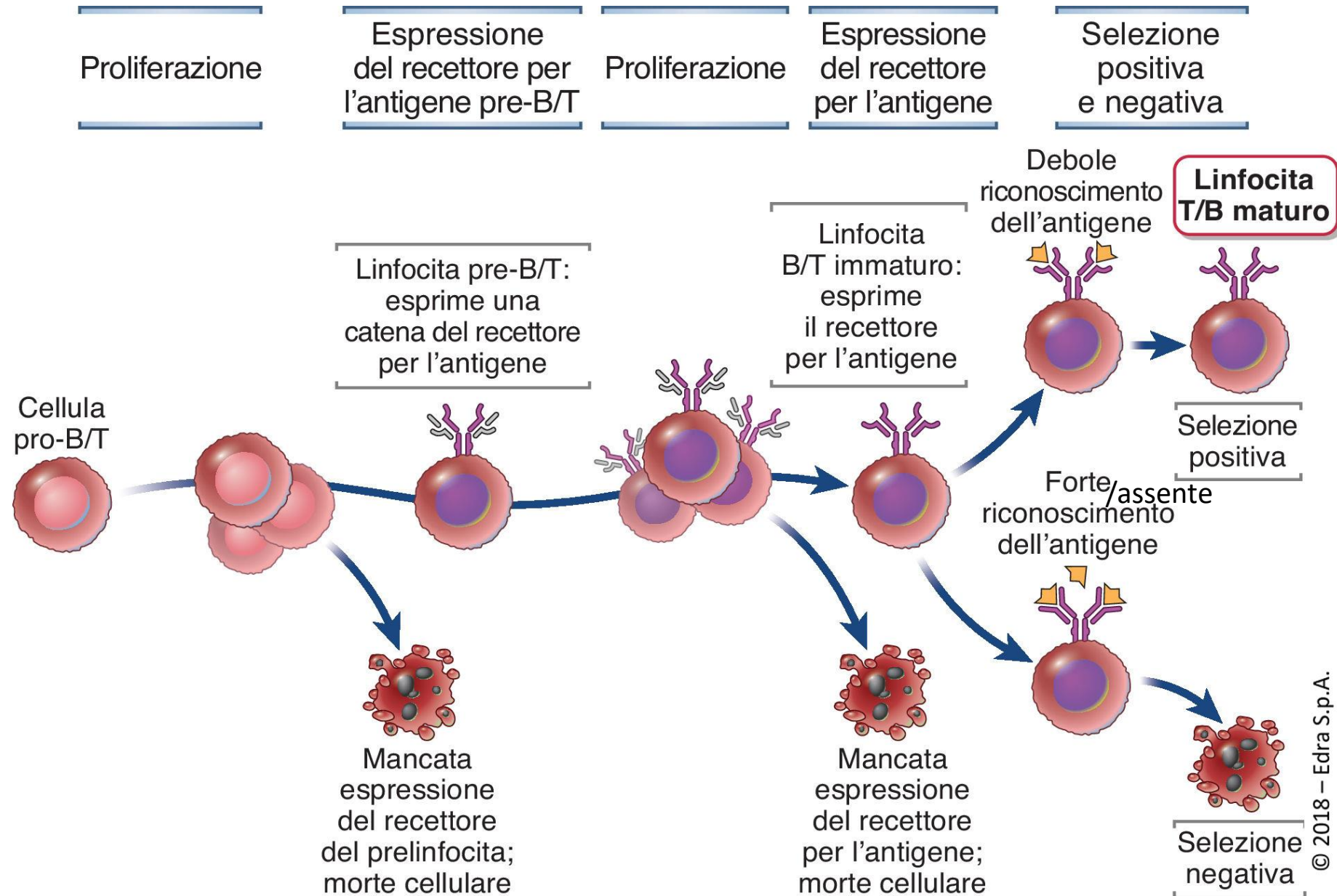
Obiettivi principali della maturazione di un linfocita B:



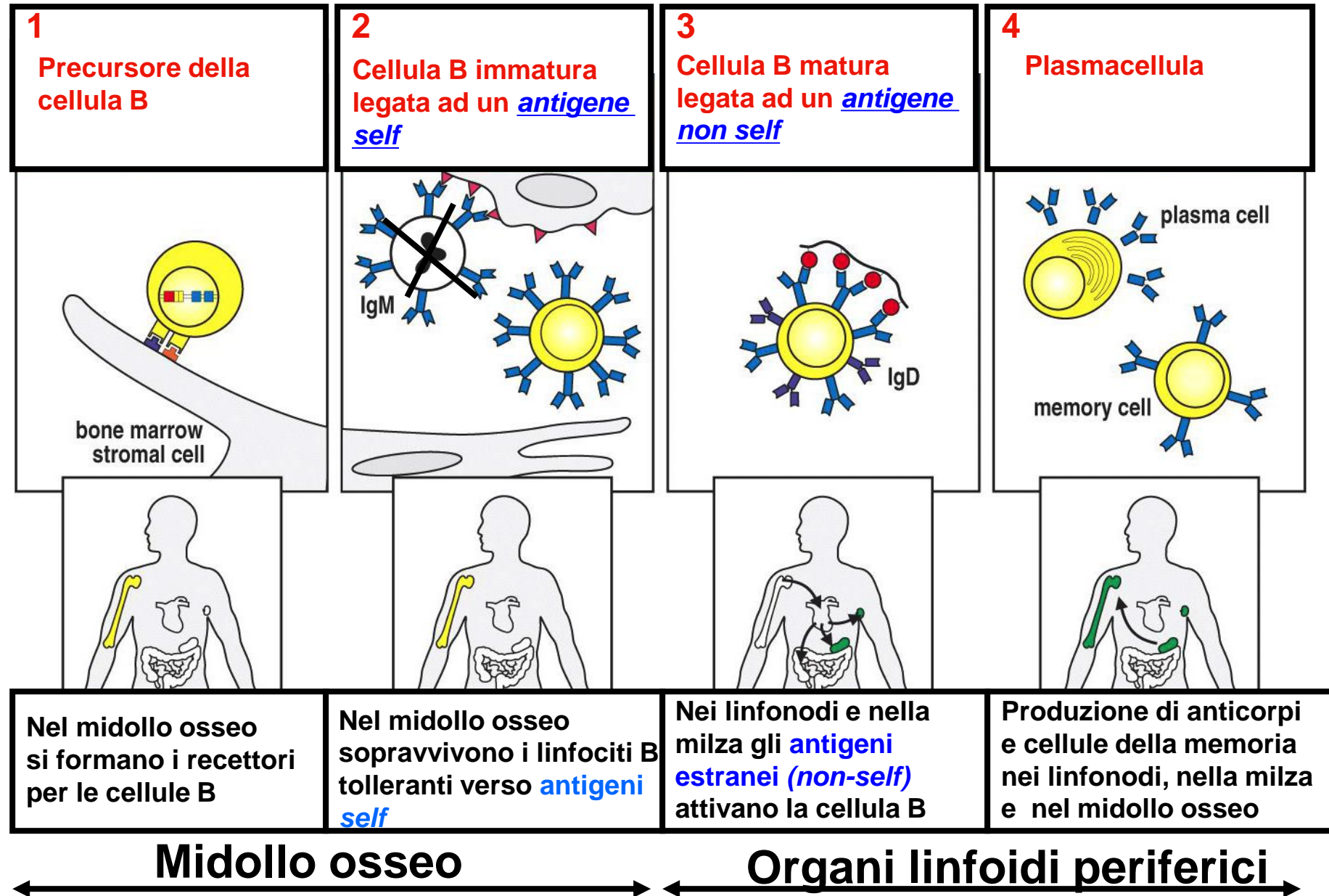
1. Generare un vasto repertorio di cellule/recettori per il riconoscimento (creare un alto numero di cloni diversi, con **diversi recettori per l'antigene**)
2. Garantire la tolleranza verso il self (Eliminazione dei cloni specifici per gli **autoantigeni**)

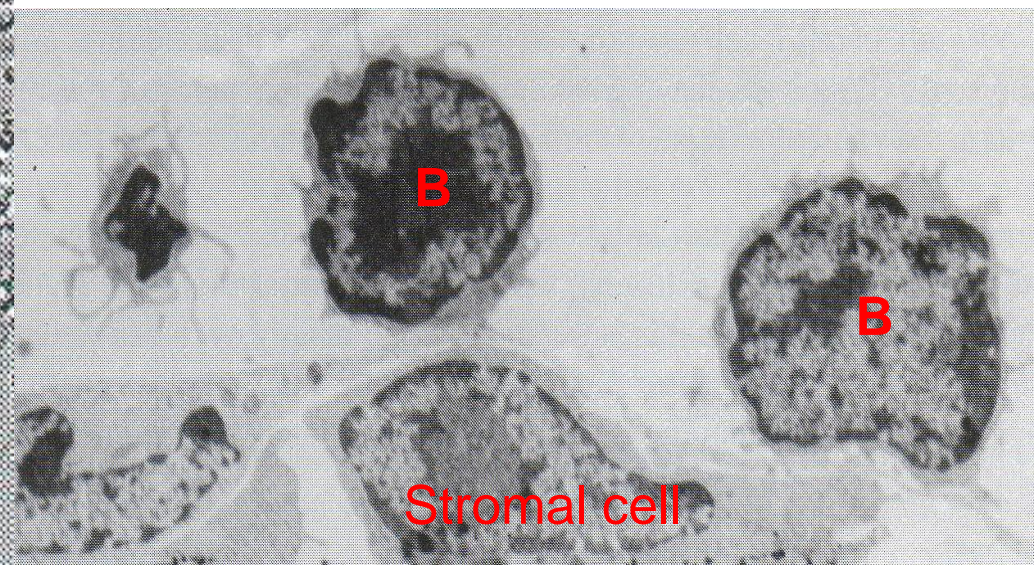
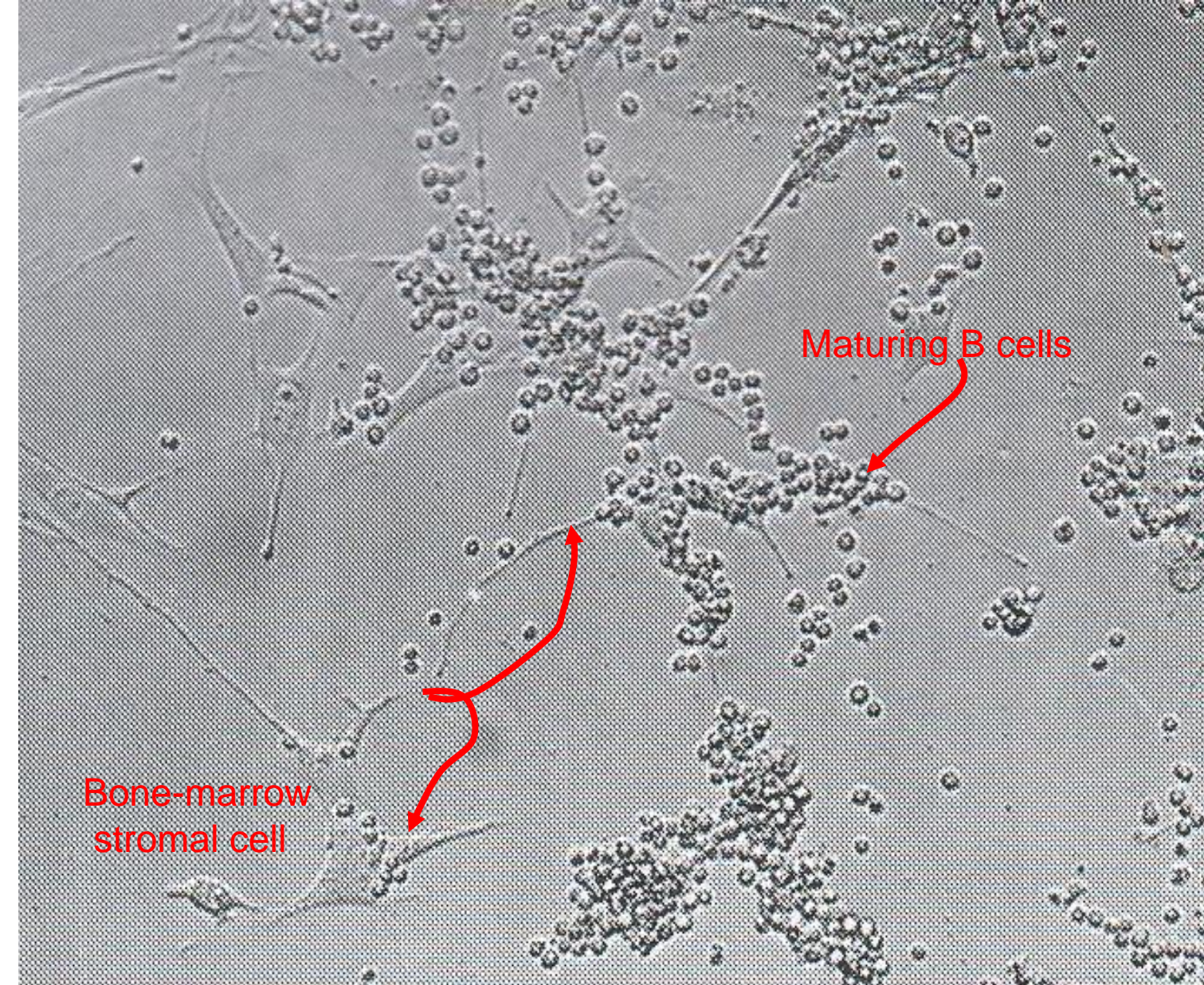


La maturazione dei linfociti B (e T)

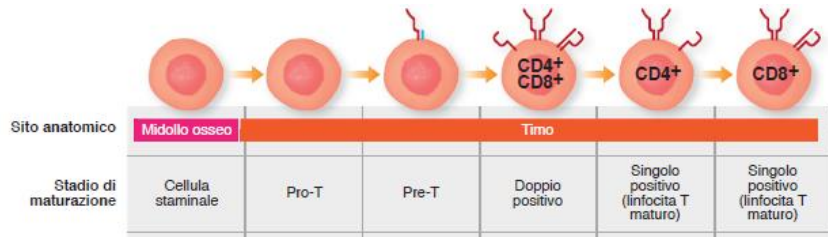


Il ciclo vitale di una cellula B può essere suddiviso in quattro fasi principali

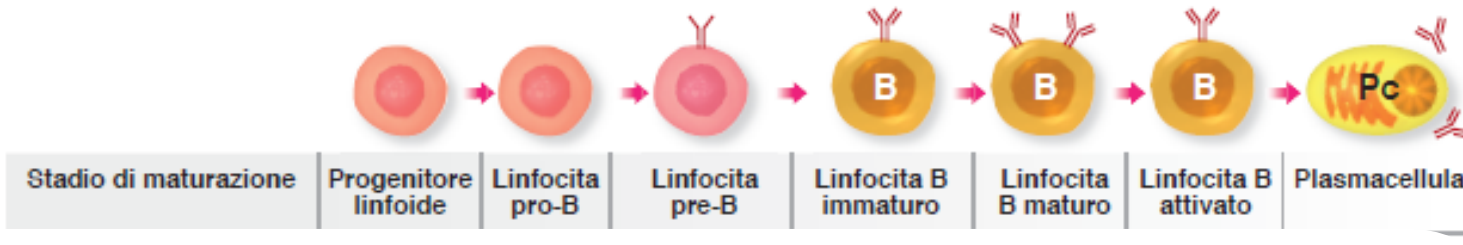




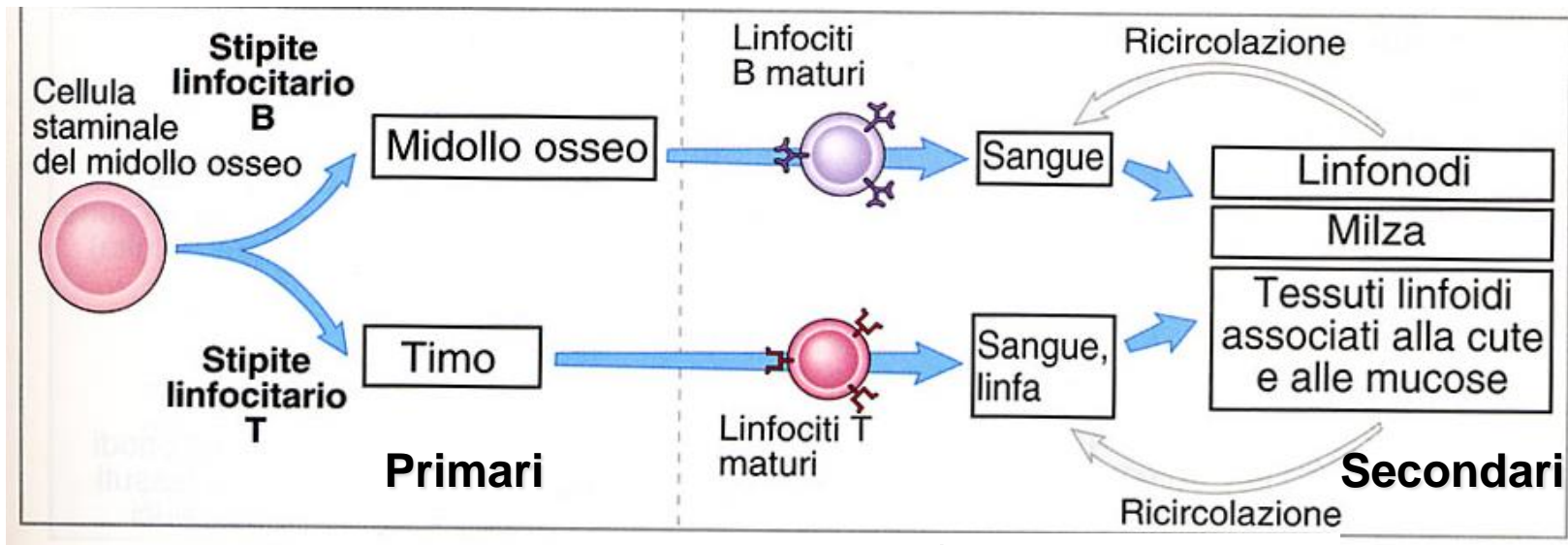
La differenziazione dei linfociti T (timo)



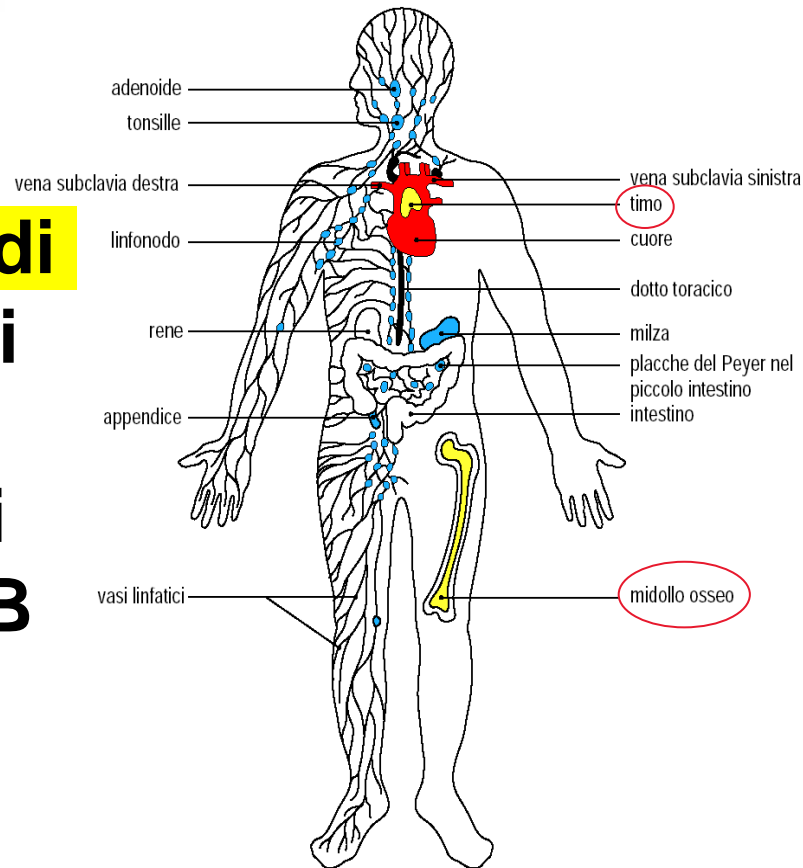
La differenziazione dei linfociti B (midollo osseo)



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



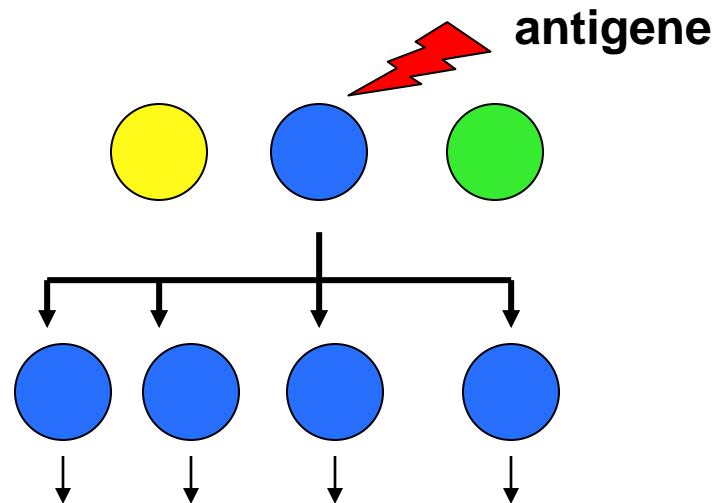
Gli organi linfoidi sono la sede di maturazione e attivazione dei LINFOCITI T e B



LA SELEZIONE CLONALE DEI LINFOCITI B

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

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



Produzione di anticorpi specifici per l'antigene

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



Ogni individuo possiede un grande numero di linfociti diversi:

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

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

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

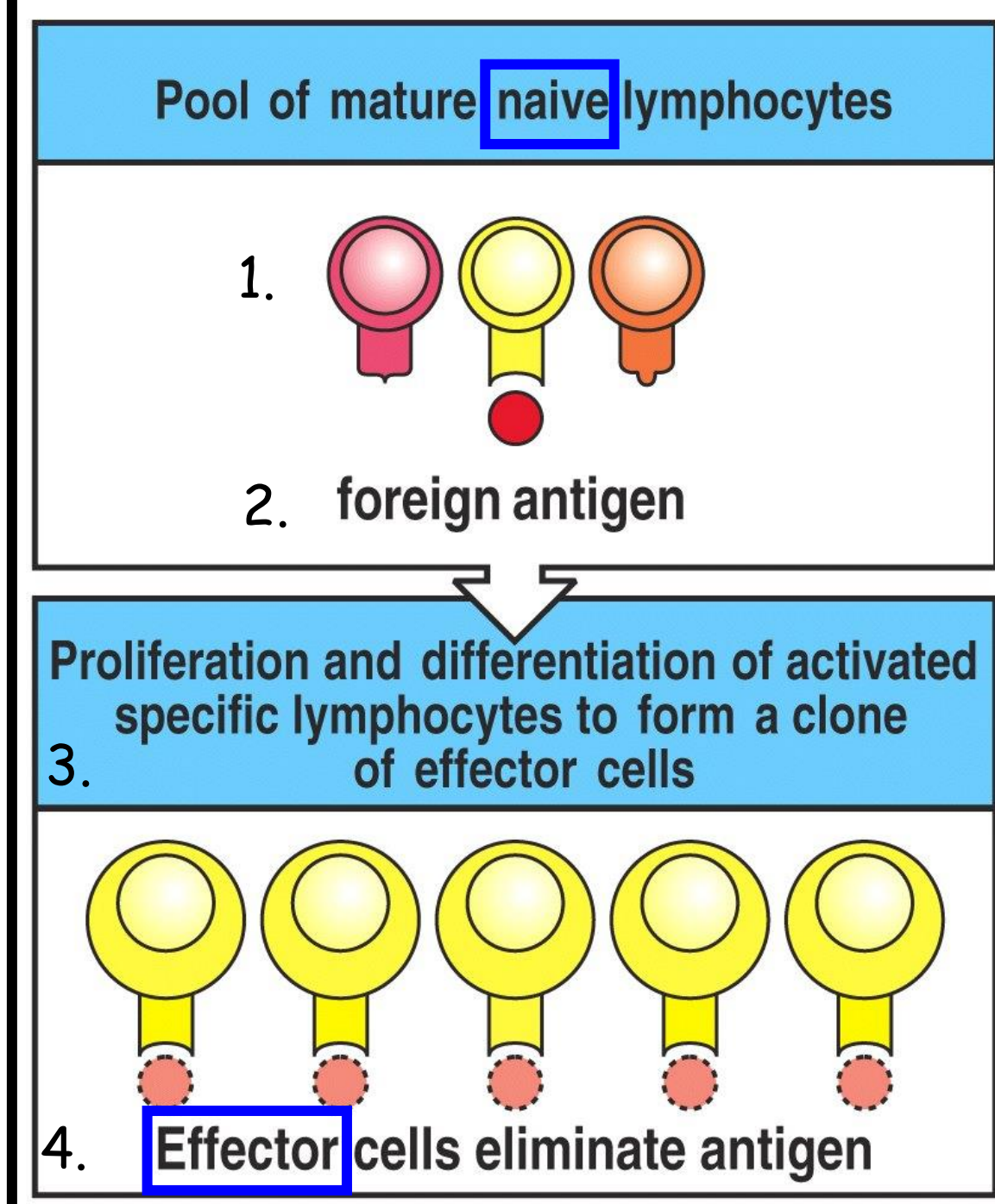
La teoria della selezione clonale

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

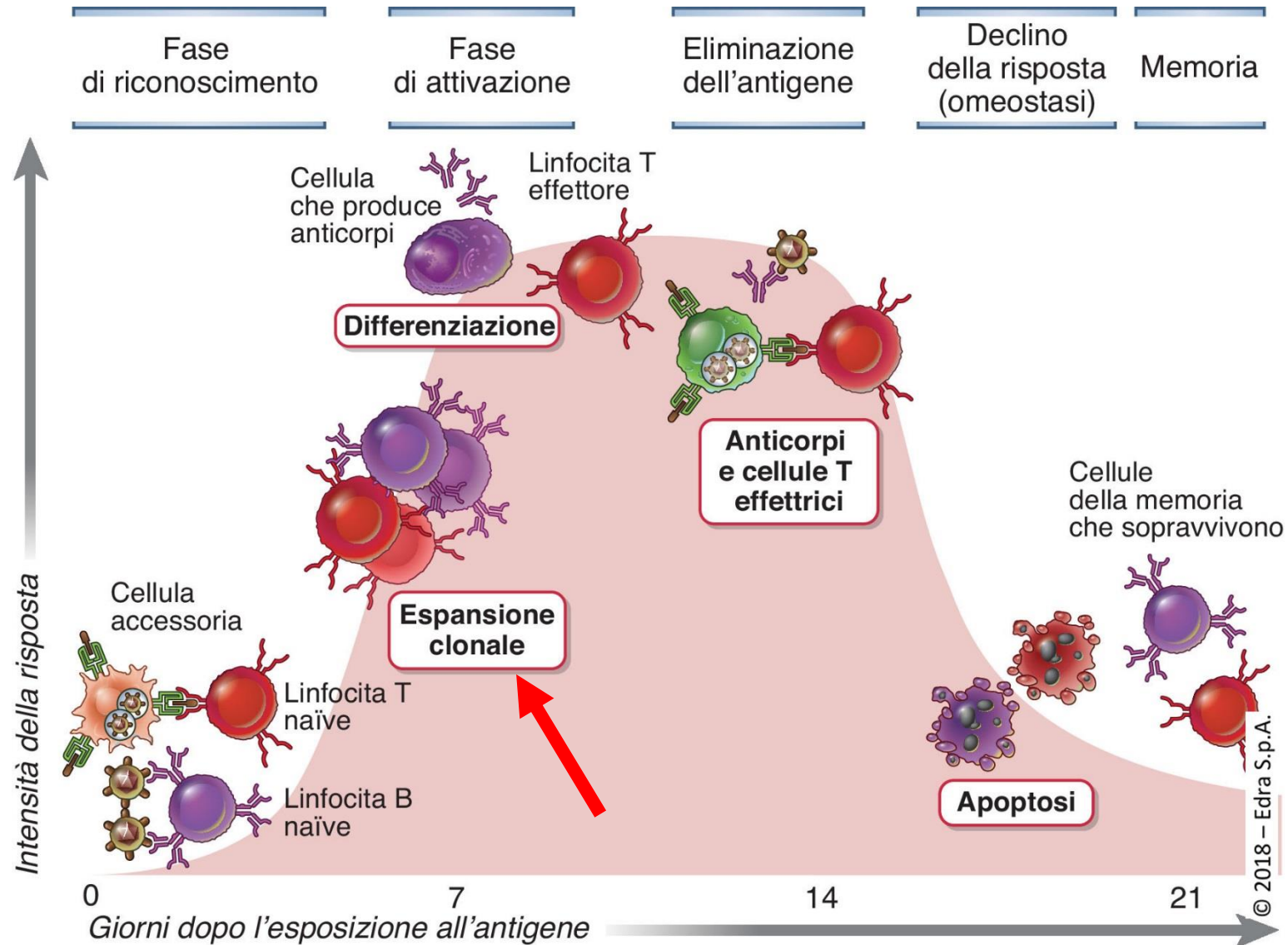
L'**antigene** induce una espansione massiccia di linfociti che esprimono il TCR/BCR specifico (**fino a 10^4 x**)!

La progenie ha la stessa specificità antigenica del linfocita originario.

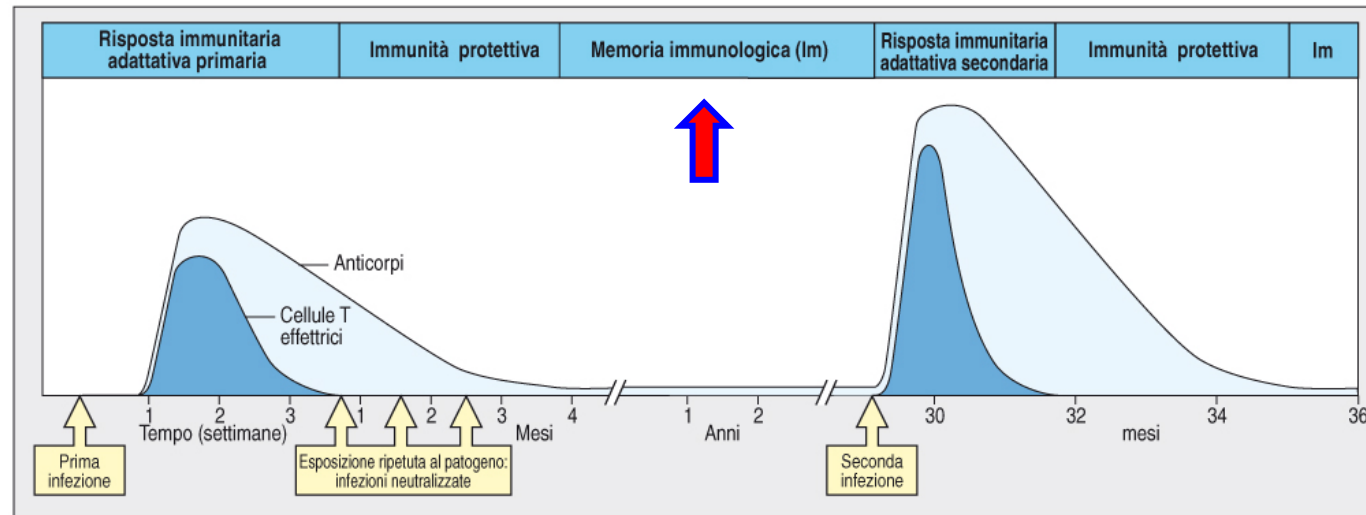
Un clone!



Le varie fasi della risposta immunitaria adattativa



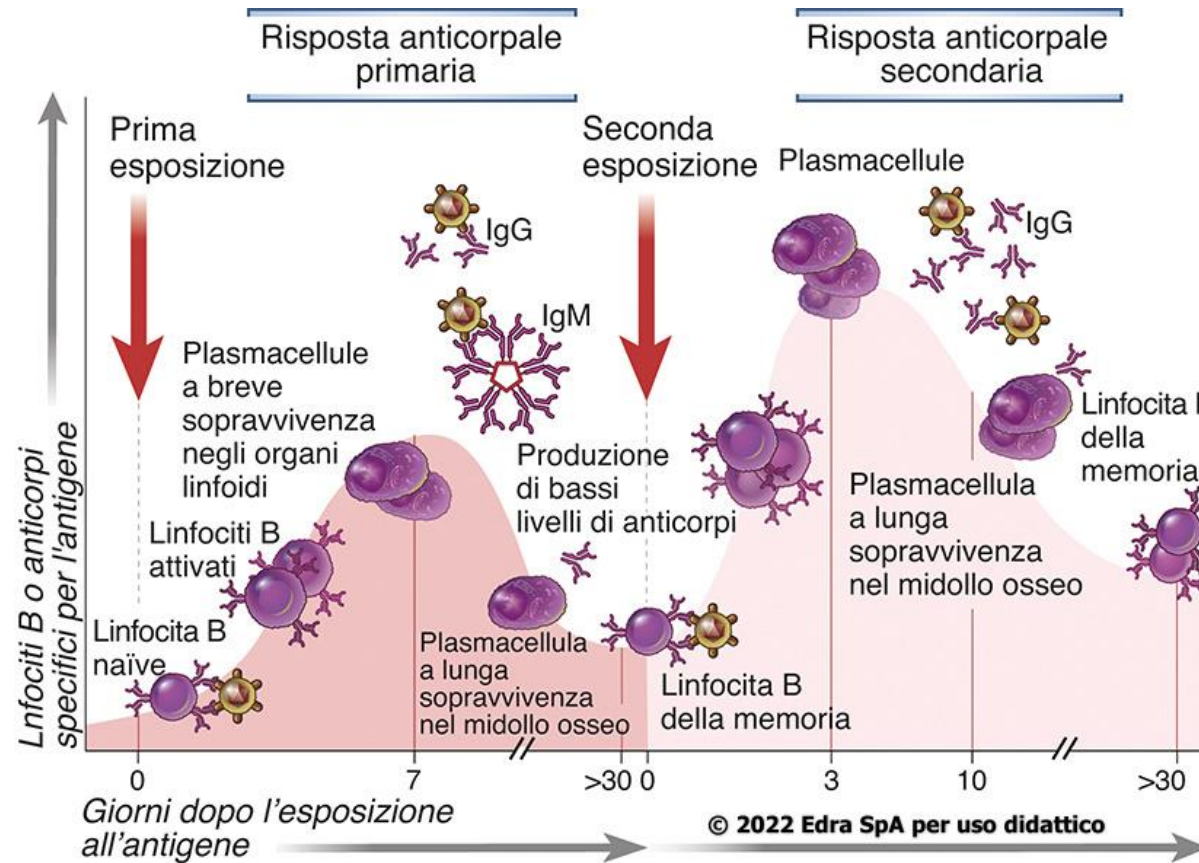
Storia di una infezione "naturale"



> velocità
> efficienza

Il mantenimento della memoria forse dipende dal **sequestro dell'antigene**, o **riesposizione**, o **CROSS-reattività**

La risposta anticorpale primaria e secondaria

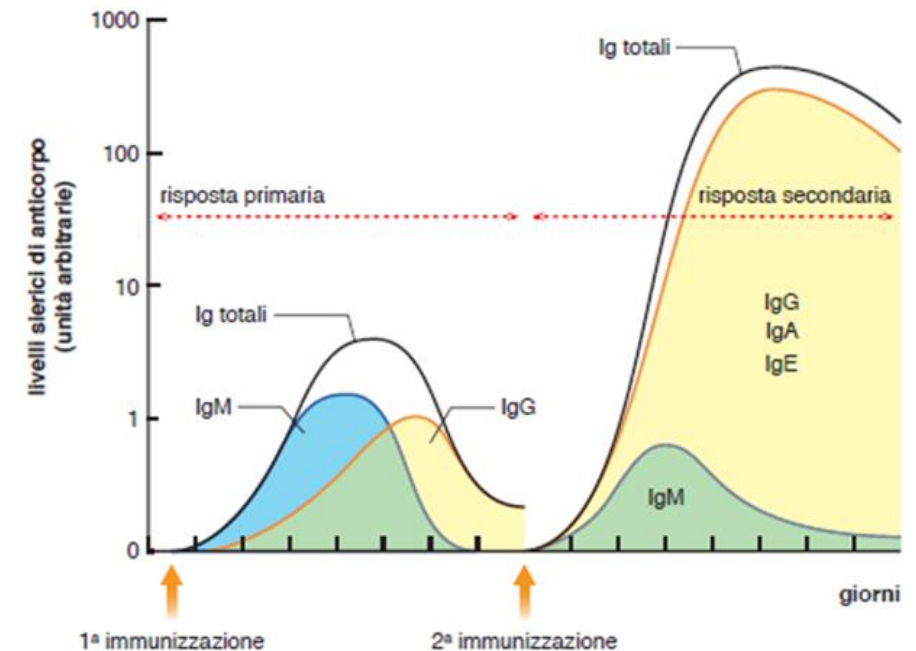
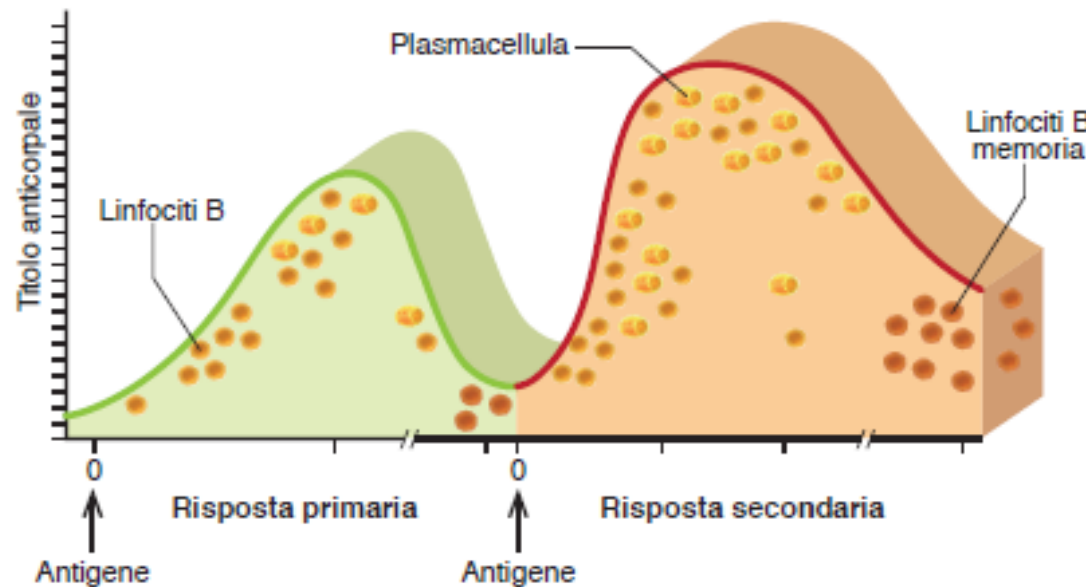


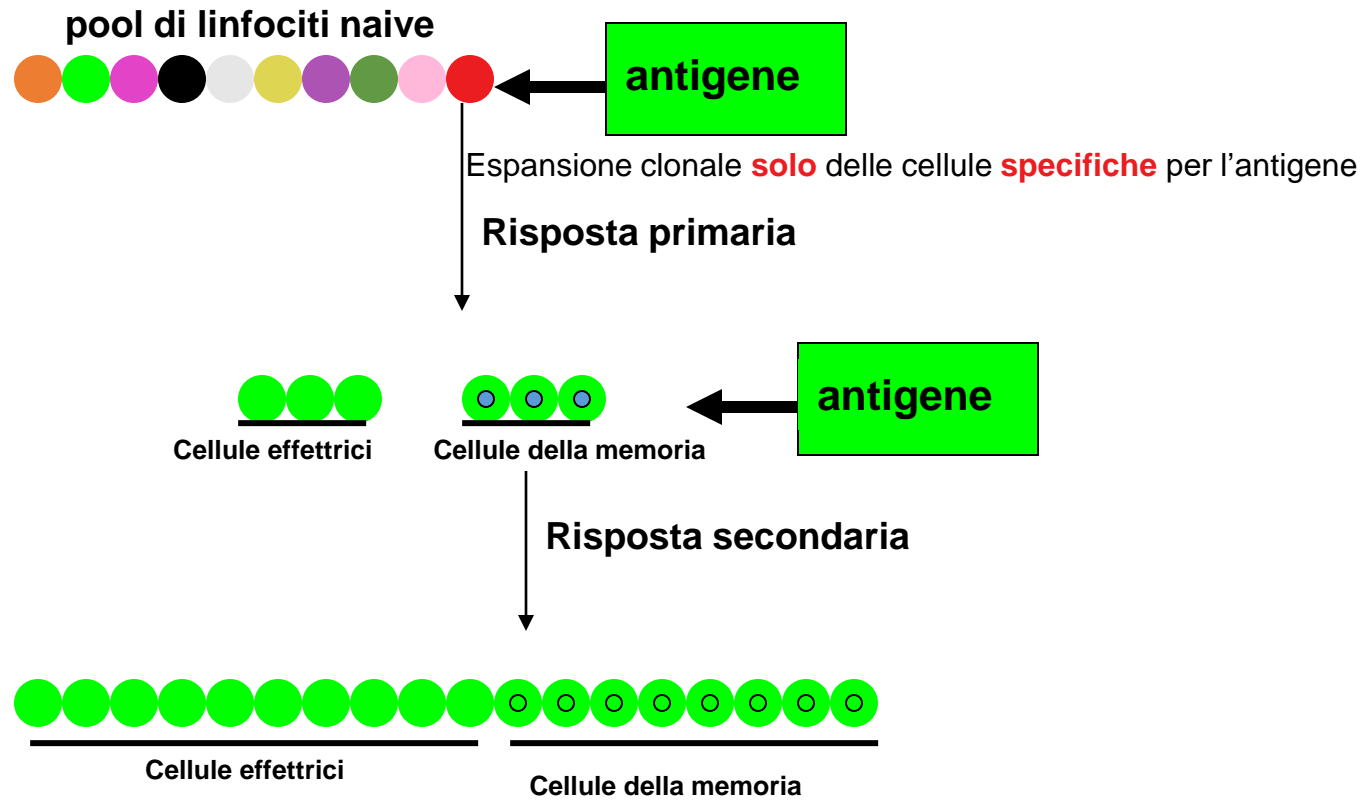
| Caratteristica | Risposta primaria | Risposta secondaria |
|----------------------|---|--|
| Intensità | Minore | Maggiore |
| Isotipo anticorpale | Abitualmente IgM > IgG | Aumento relativo delle IgG e, in determinate situazioni, delle IgA o delle IgE |
| Affinità anticorpale | In genere affinità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

Memoria immunologica

Risposta primaria
vs. secondaria
(cellule B)

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





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

1. CELLULE EFFETTRICI

2. CELLULE DELLA MEMORIA

ANTIGENE-SPECIFICHE