

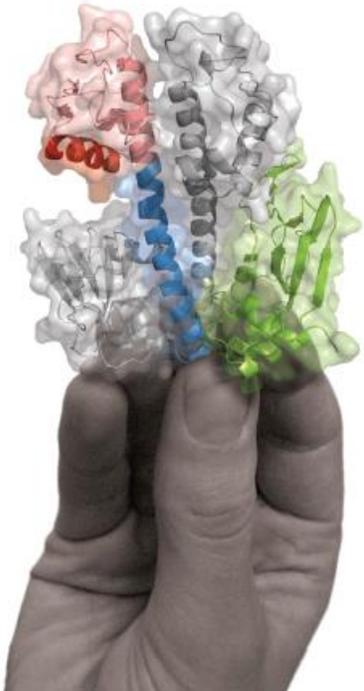


la Scienza a portata di mano

Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

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

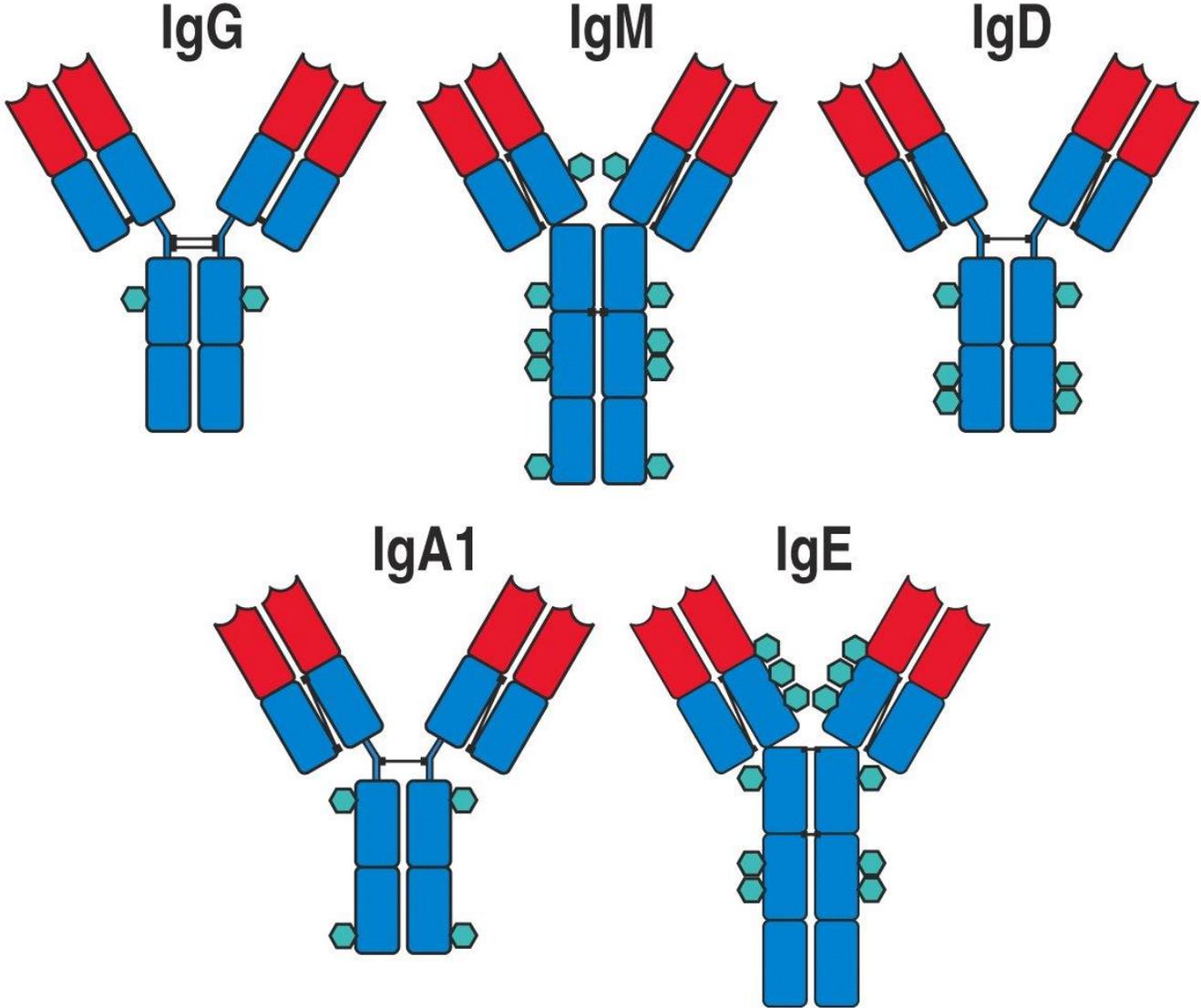
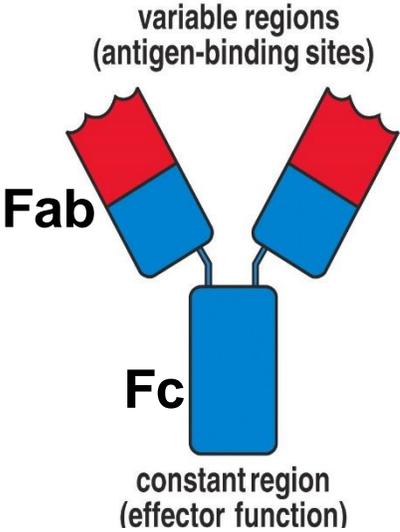


Anno Accademico 2024-2025

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

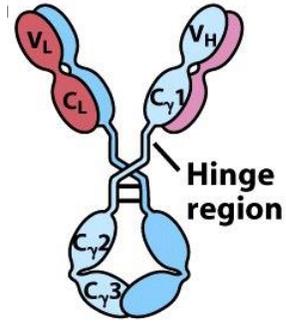
La funzione dei linfociti B e delle diverse classi di anticorpi

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

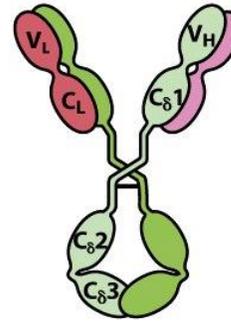


**5 diverse
classi di
anticorpi
(ISOTIPI)**

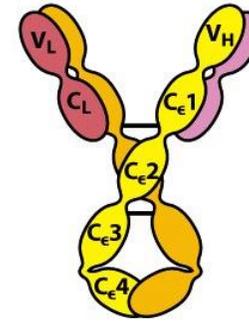
IgG



IgD

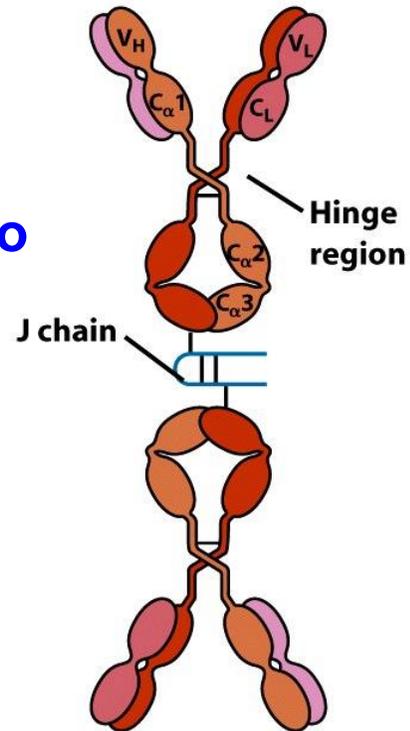


IgE

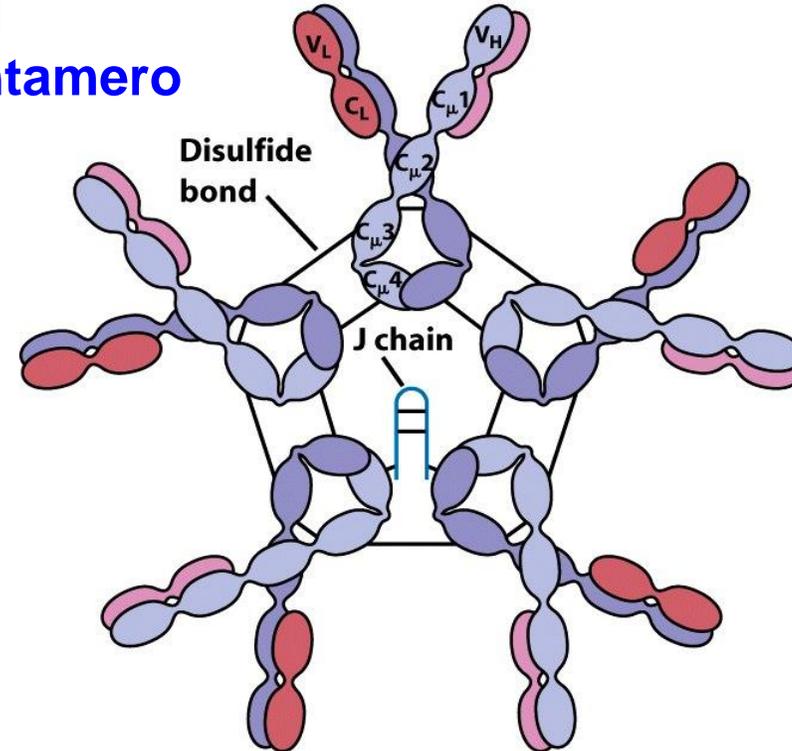


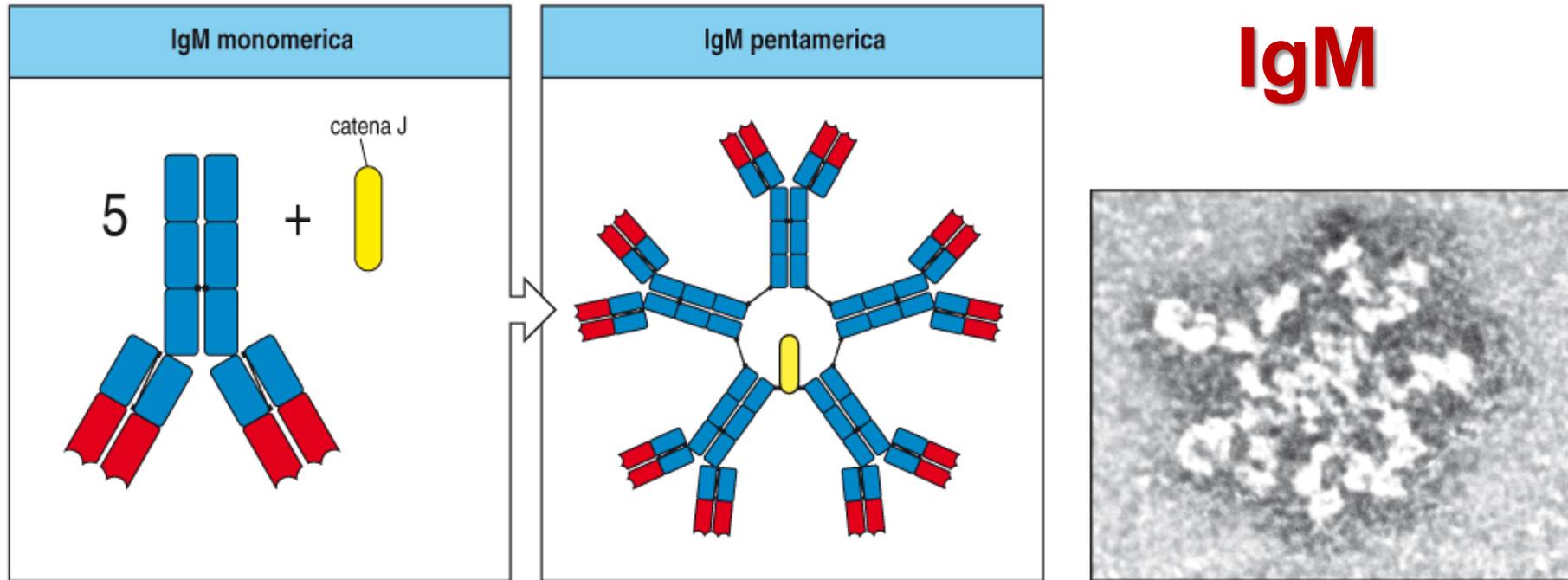
(d) IgA (dimer)

IgA dimero



**IgM
pentamero**



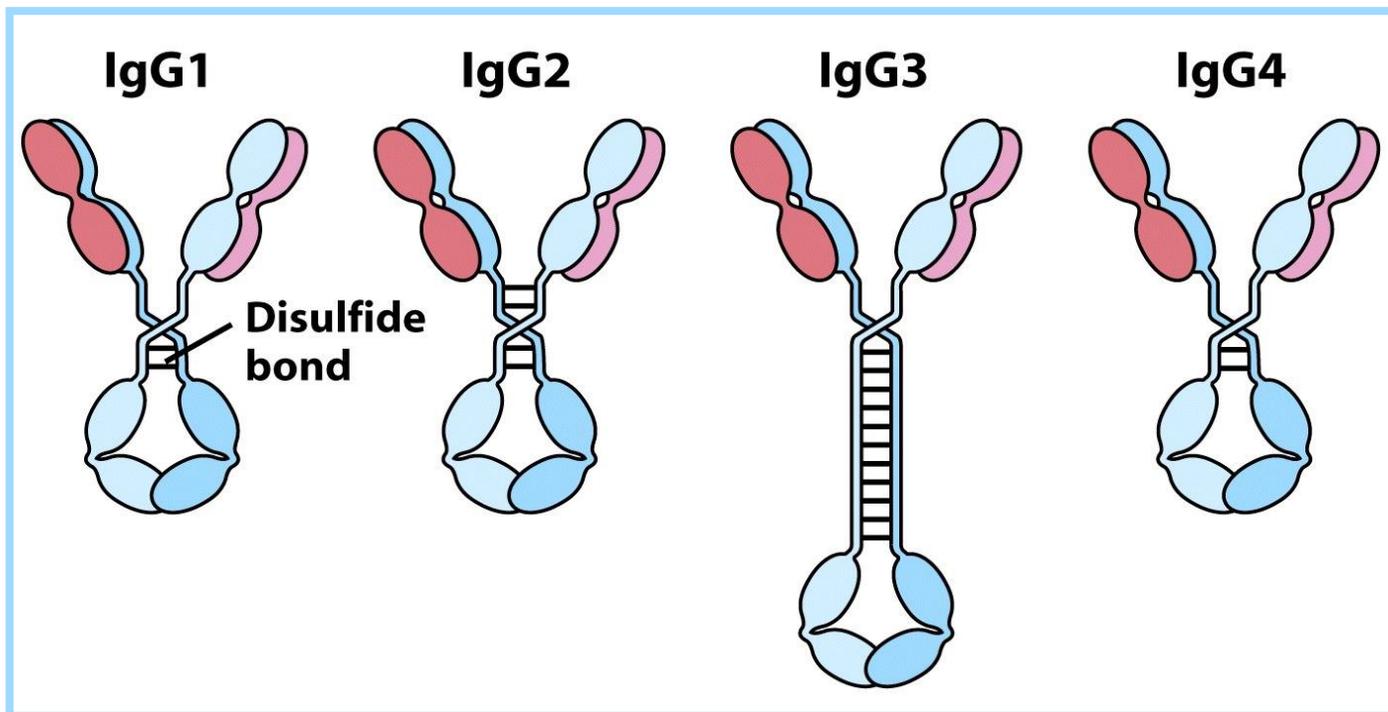


- ❖ Recettore per l'antigene dei linfociti B naive (forma monomerica)
- ❖ Pentameriche nella forma secreta (decaivalenti = 10 siti per legare l'Ag)
- ❖ Sono le prime immunoglobuline ad essere prodotte durante una risposta immunitaria (risposta PRIMARIA)
- ❖ Isotipo più abbondante nelle risposte primarie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

IgM

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

IgG: quattro differenti sottoclassi



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

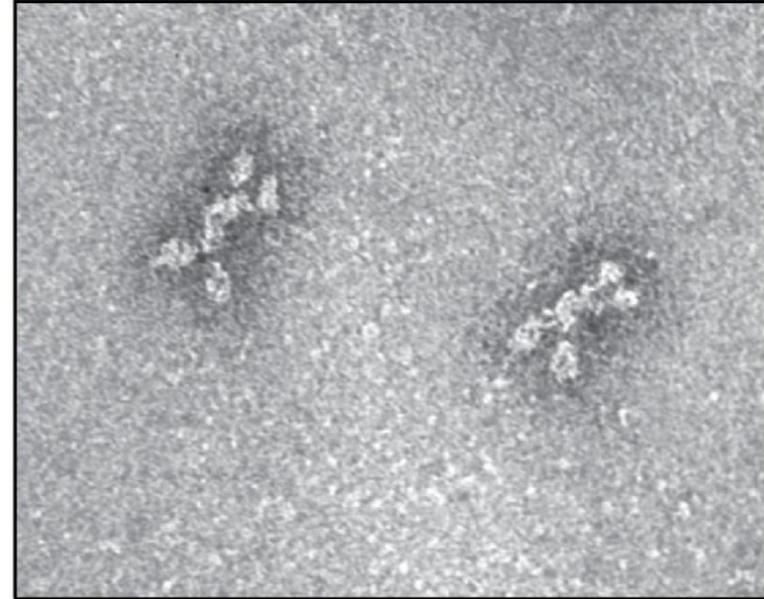
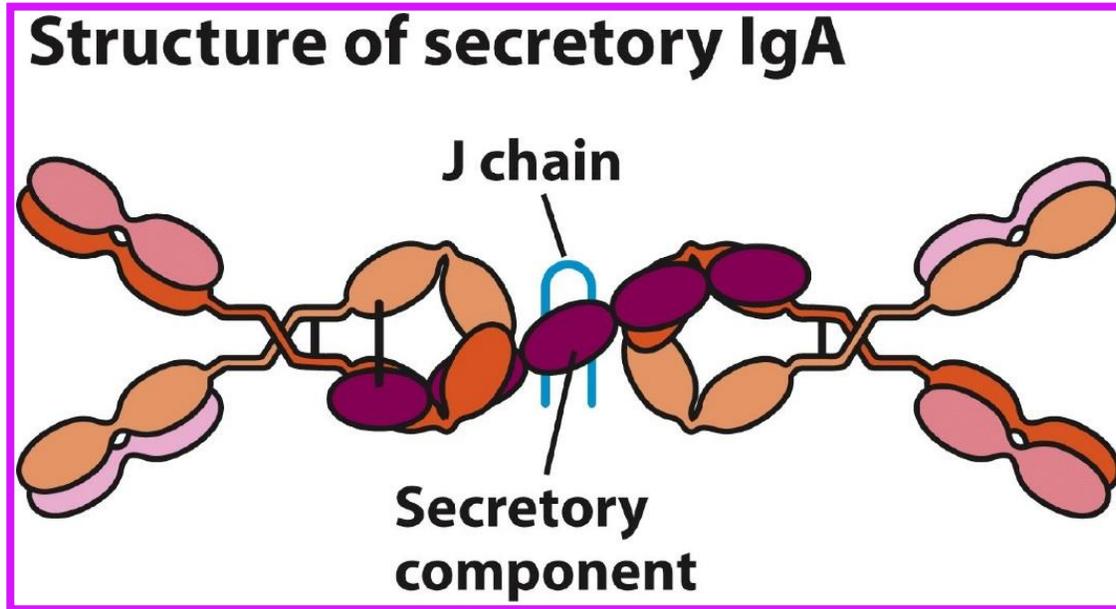
+	-	+	+	Attraversano la placenta
+	+/-	++	-	Attivano il complemento
++	+/-	++	+	Si legano ai recettori Fc

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

IgG

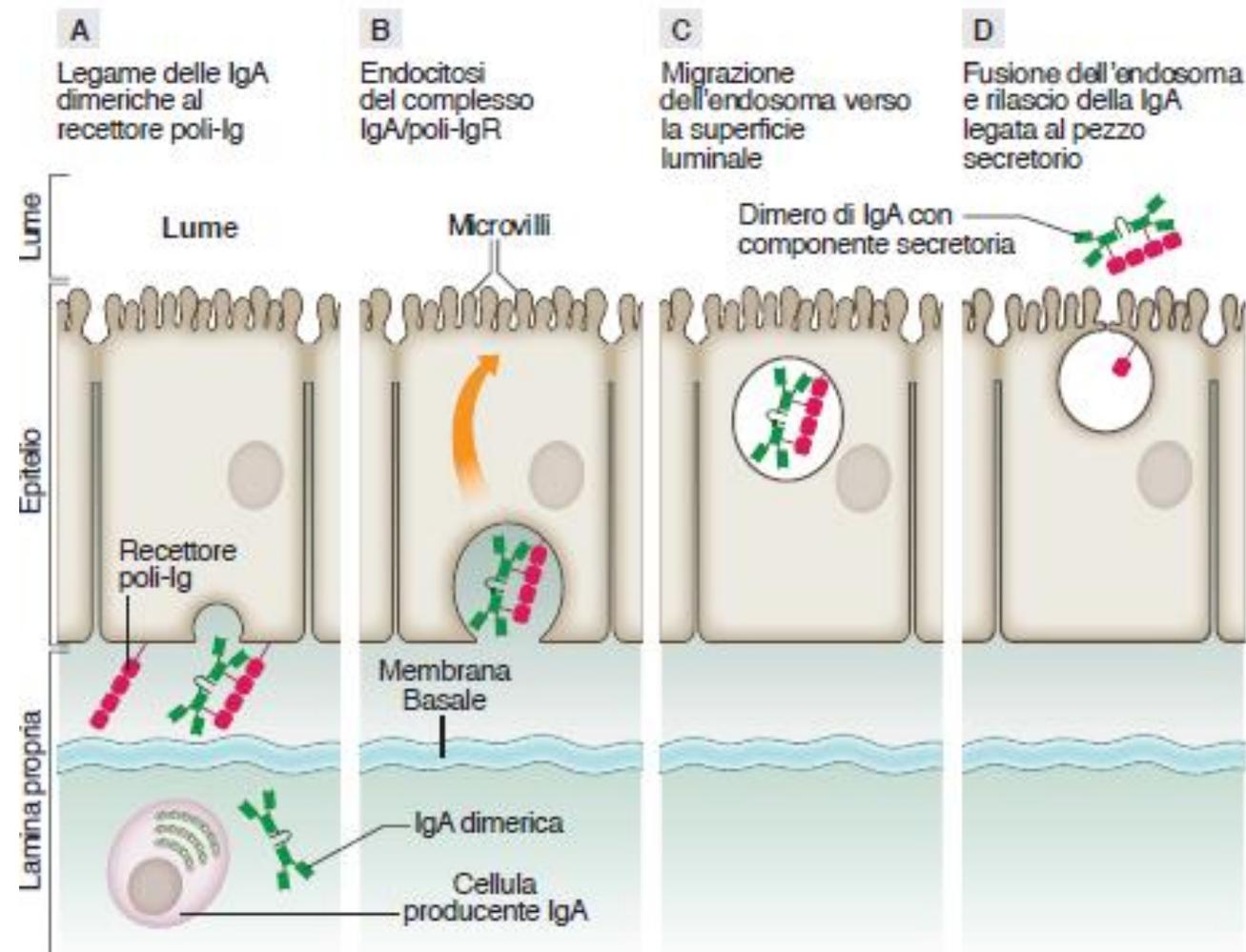
Heavy chains:	$\gamma 1 \gamma 2 \gamma 3 \gamma 4$ - Gamma 1 - 4			
Half-life:	<i>IgG1</i>	21 - 24 days	<i>IgG2</i>	21 - 24 days
	<i>IgG3</i>	7 - 8 days	<i>IgG4</i>	21 - 24 days
Serum level (mgml⁻¹):	<i>IgG1</i>	5 - 12	<i>IgG2</i>	2 - 6
	<i>IgG3</i>	0.5 - 1	<i>IgG4</i>	0.2 - 1
% of Ig in serum:	<i>IgG1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

IgA



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

Le IgA delle secrezioni e la transcosi

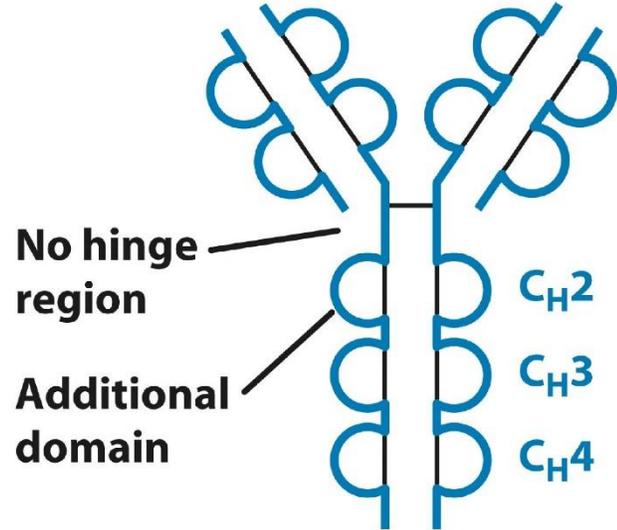


Tessuto linfoide associato alle mucose (o MALT)

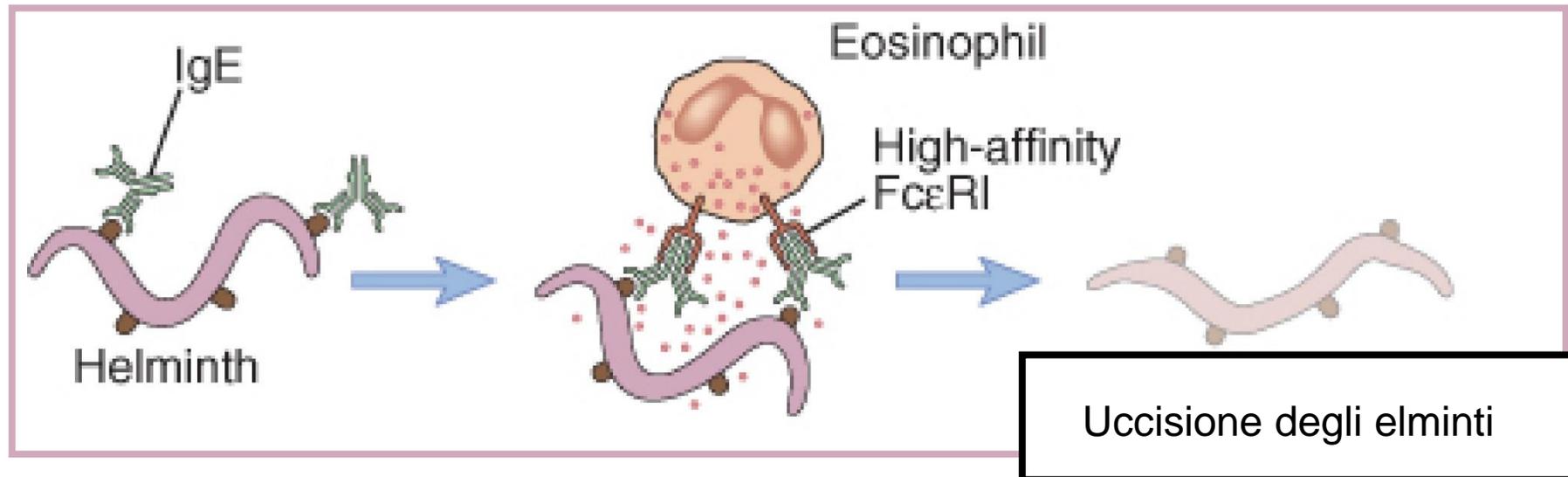
IgA

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

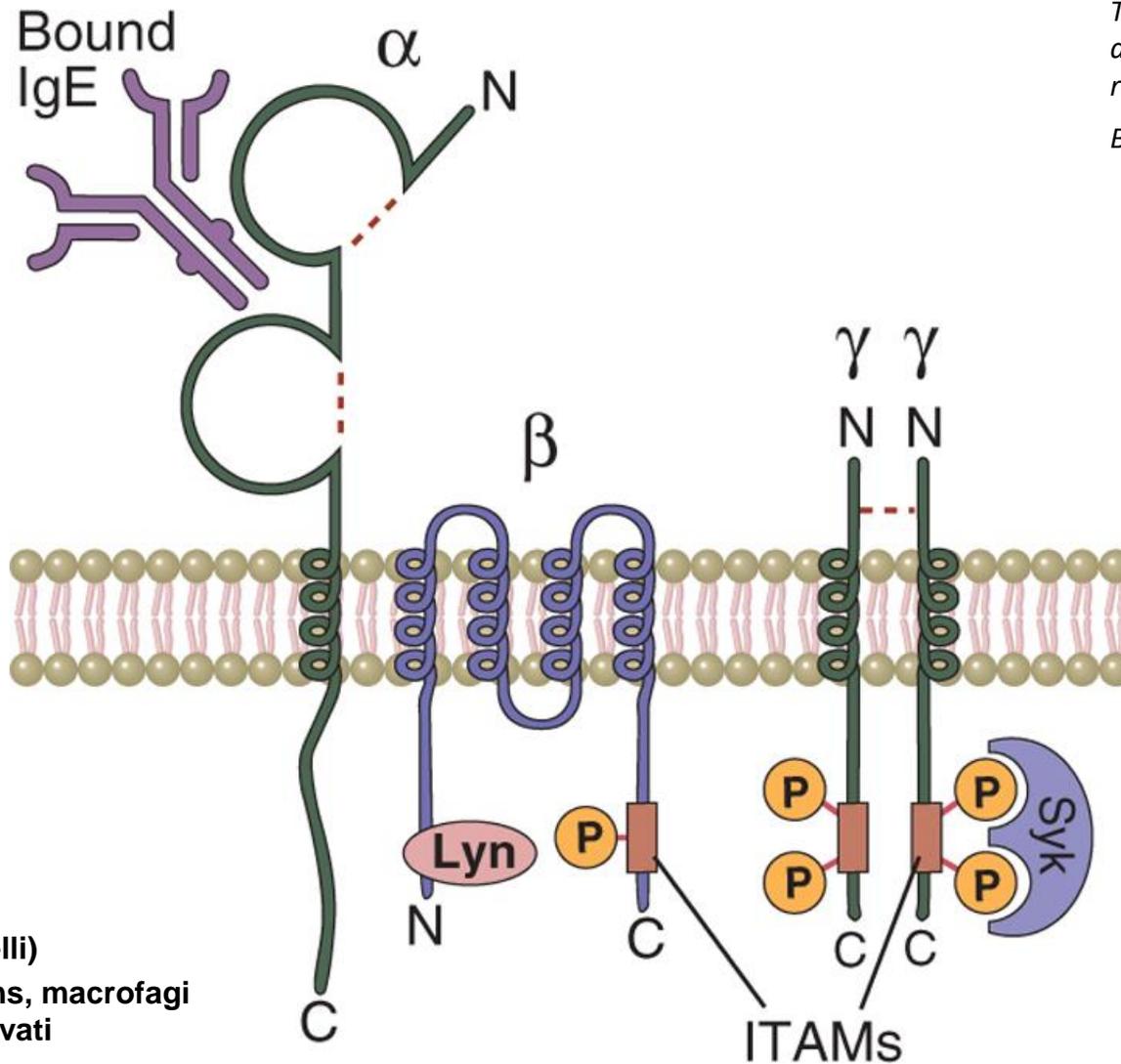
IgE



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



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



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

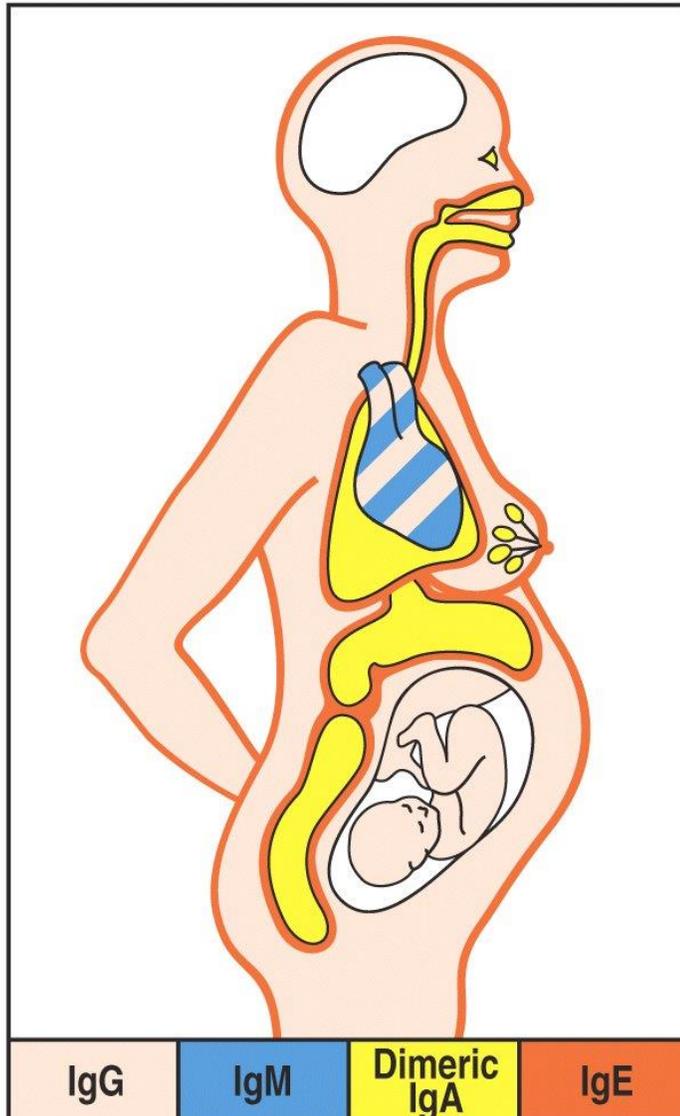
Binding of IgE to FcεRI increases the half life of IgE

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

IgE

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

Distribuzione delle diverse sottoclassi di anticorpi



IgG

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

Le proprietà fisiche degli isotipi delle immunoglobuline umane

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

- Peso molecolare
- Concentrazione sierica
- Emivita
- Distribuzione

Classe e sottoclasse di immunoglobuline

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

Classi (e sottoclassi) di anticorpi

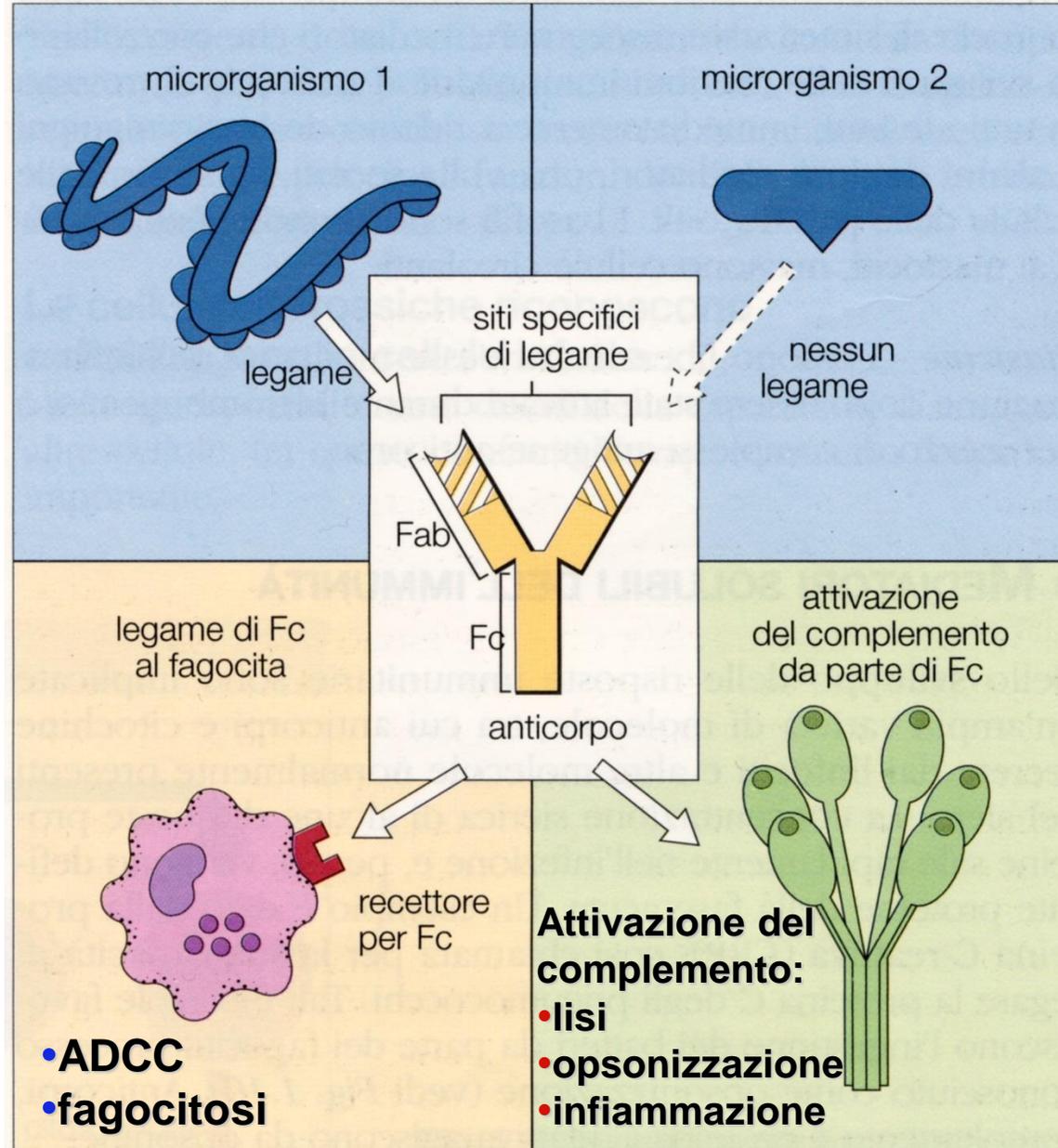
Caratteristiche	Tipo di Ig									
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	sIgA	IgM	IgD	IgE
Catena pesante	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α_1	α_2	λ_1/α_1	μ	δ	ϵ
Concentrazione sierica media (mg%)	~900	~300	~100	~50	~300	~50	~5	~150	~3	~5x10 ⁻³
Peso molecolare (Kd x 10 ³)	~150	~150	~170	~150	~160	~160	~380	~950	~200	~200
Emivita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

Legenda

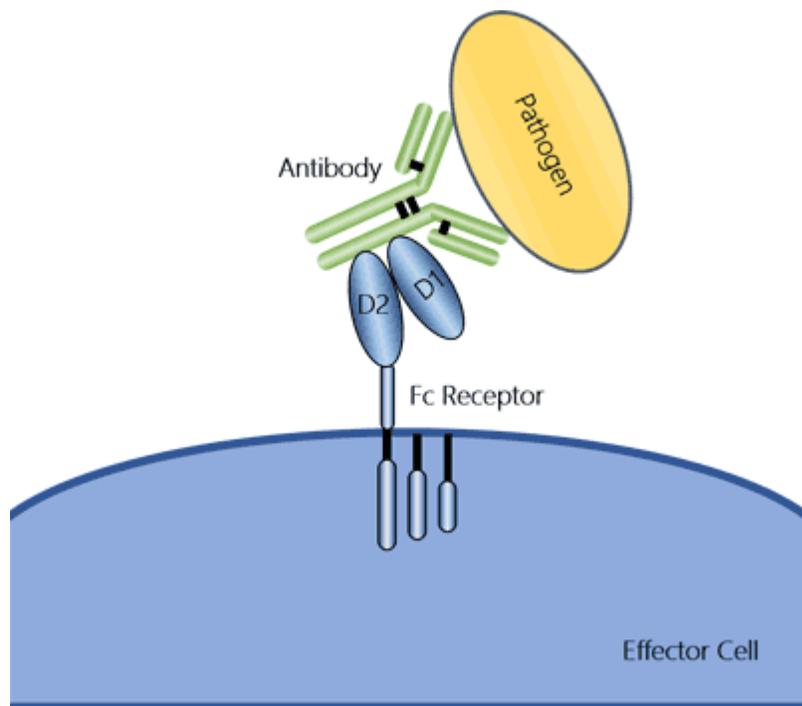
(+) 2 - 3% (++) 7 - 10% (+++) 10 - 15% sIgA: IgA secretorie

Le funzioni effettrici degli anticorpi

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



I recettori Fc degli anticorpi (FcR)



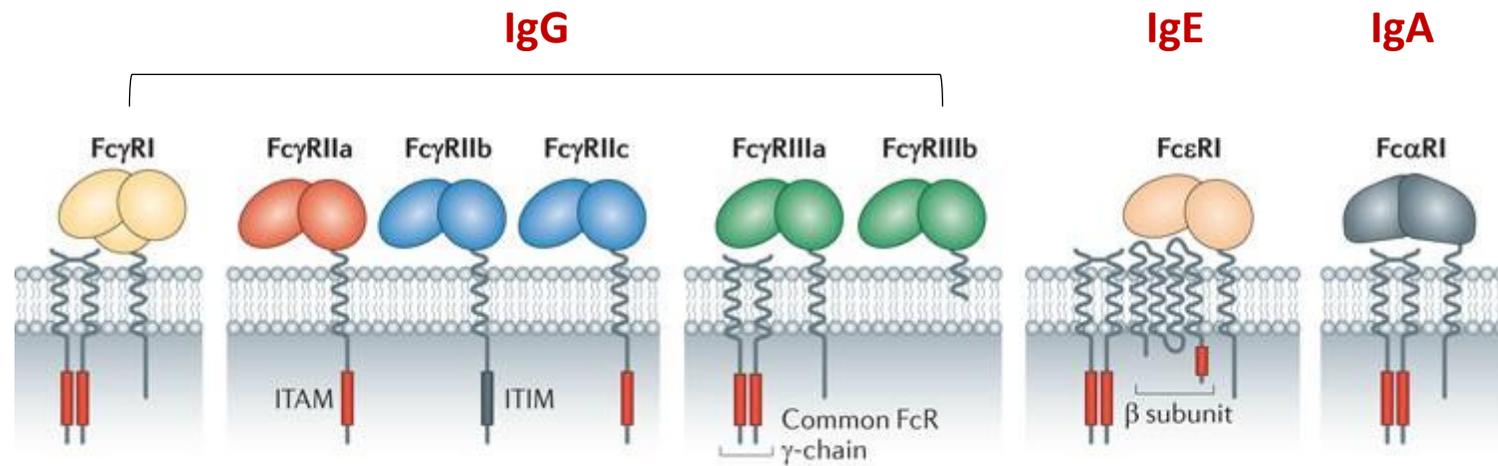
Recettori espressi sulla superficie cellulare, specifici per la regione costante di una molecola Ig.

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

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

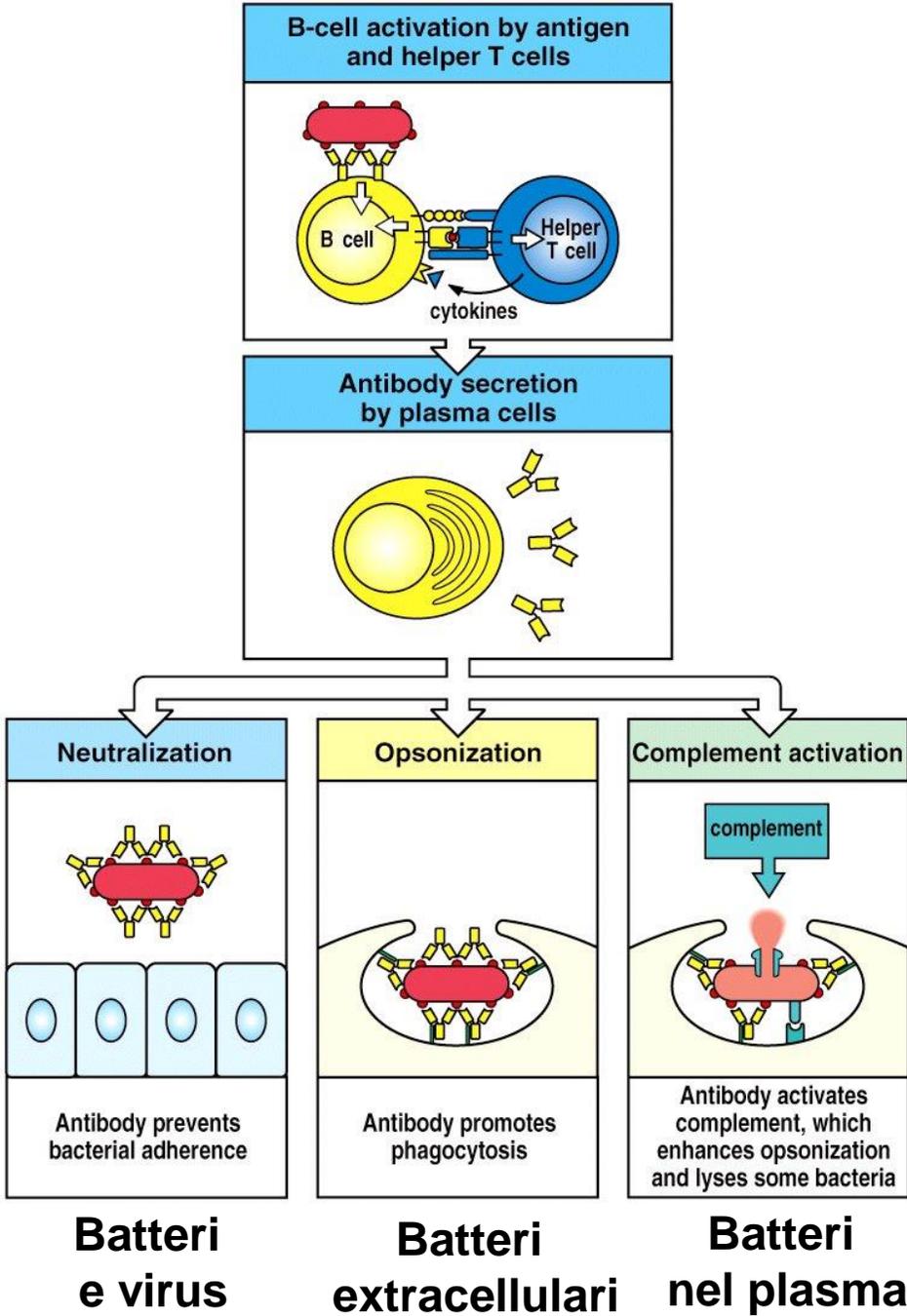
- la fagocitosi di microorganismi opsonizzati
- l'attivazione della ADCC (NK, eo)
- l'attivazione dei mastociti

I recettori Fc degli anticorpi (FcR)

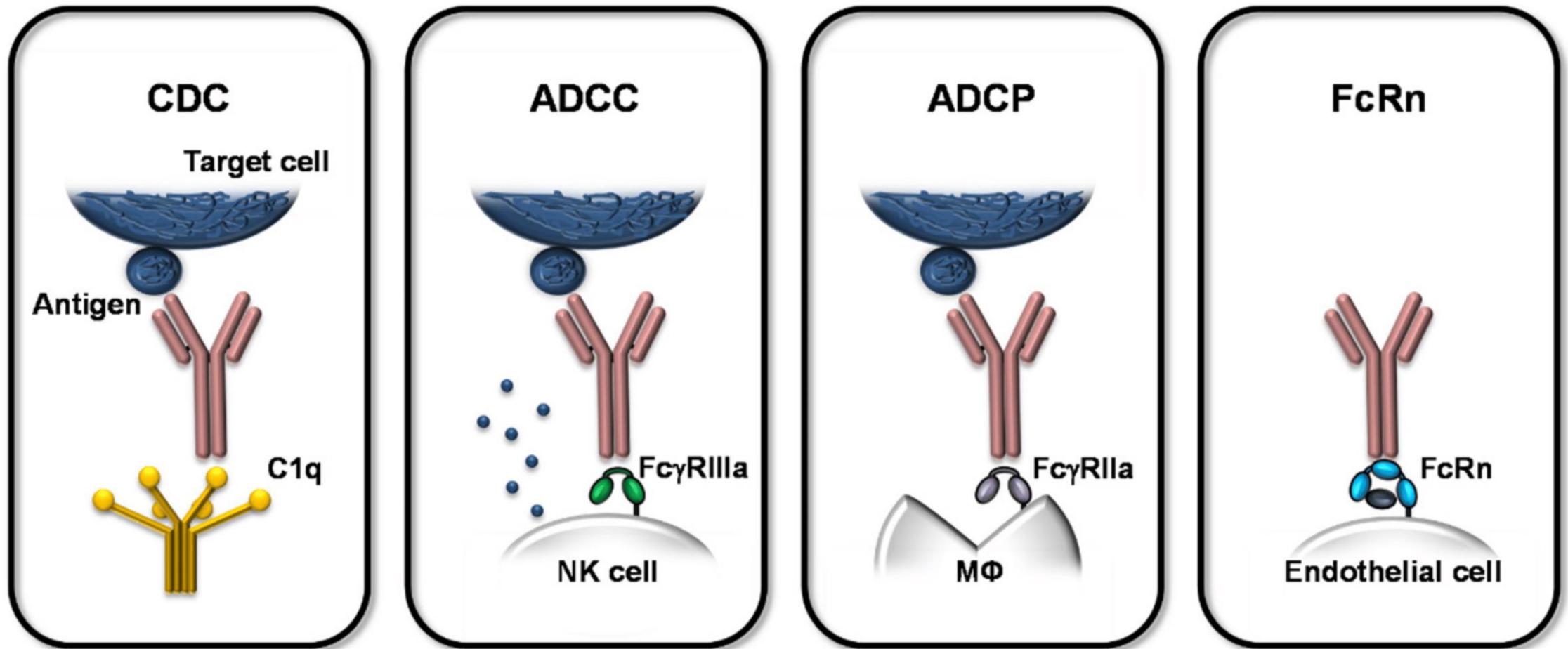


Le funzioni effettrici degli anticorpi

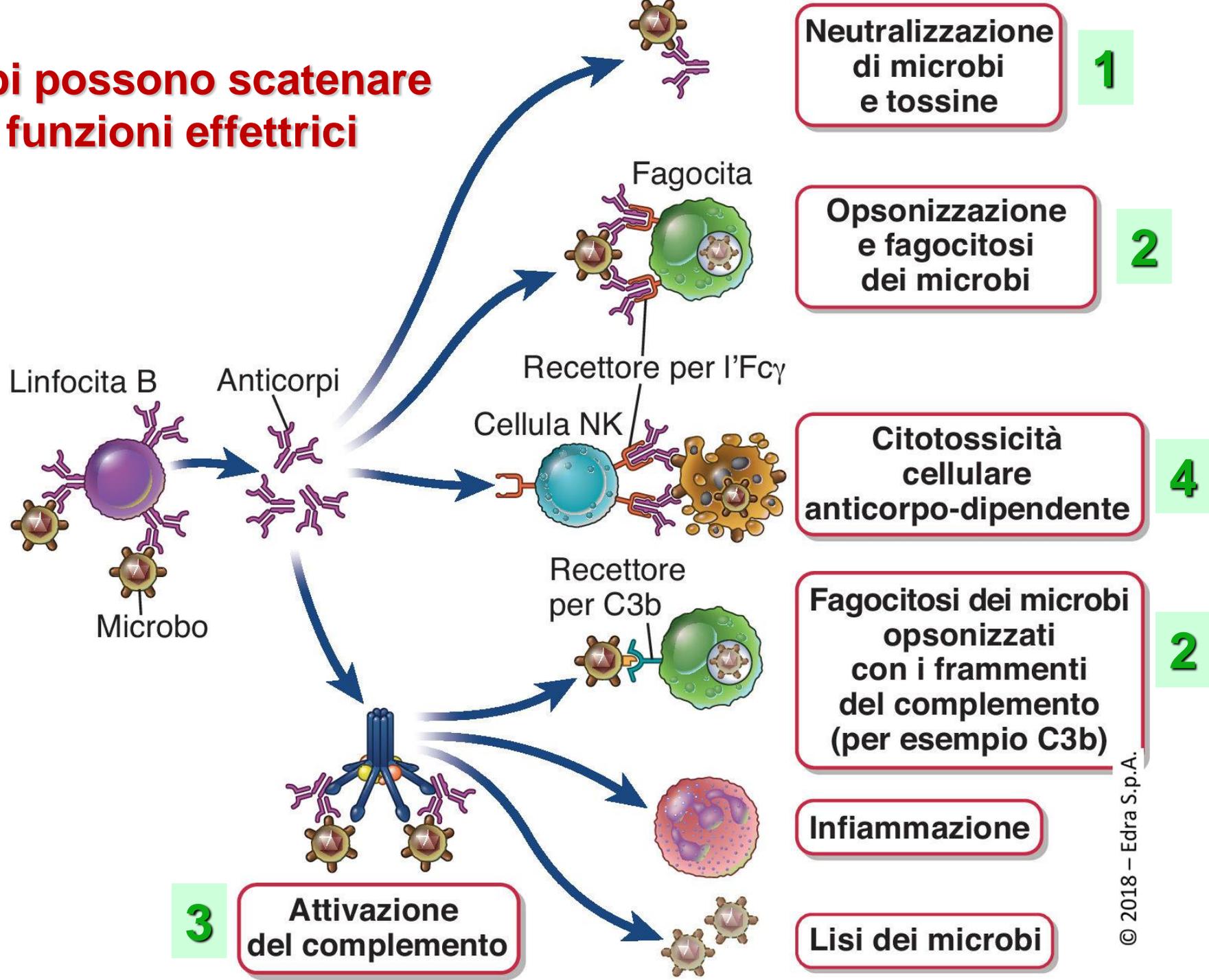
Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni



Gli anticorpi possono scatenare diverse funzioni effettrici

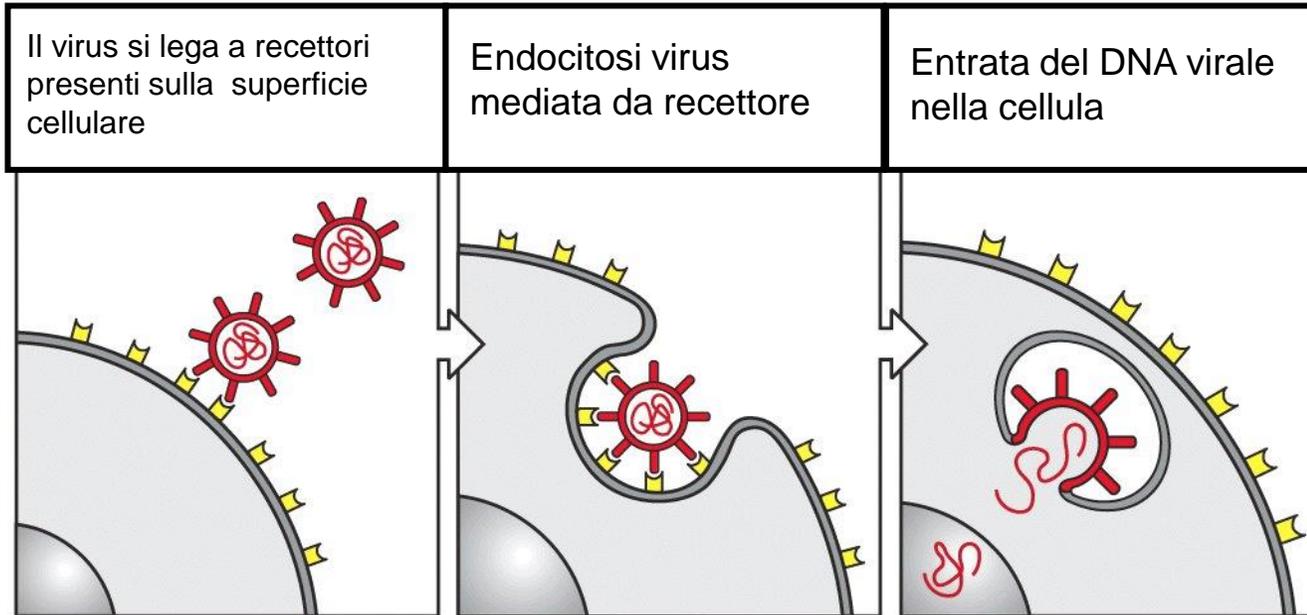


Gli anticorpi possono scatenare diverse funzioni effettrici

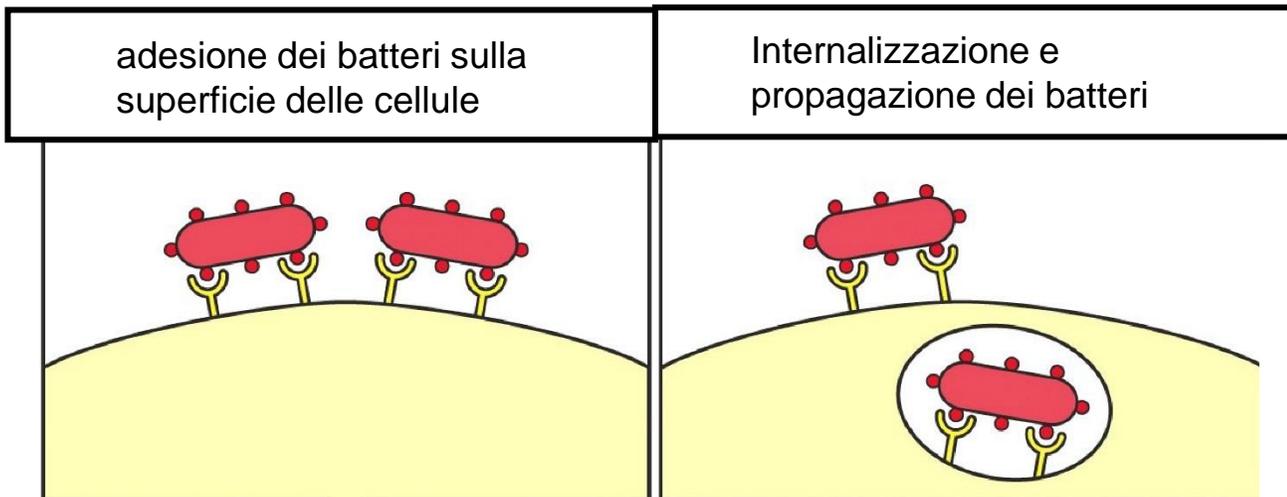


Gli anticorpi neutralizzanti bloccano l'infezione delle cellule

Infezione da virus

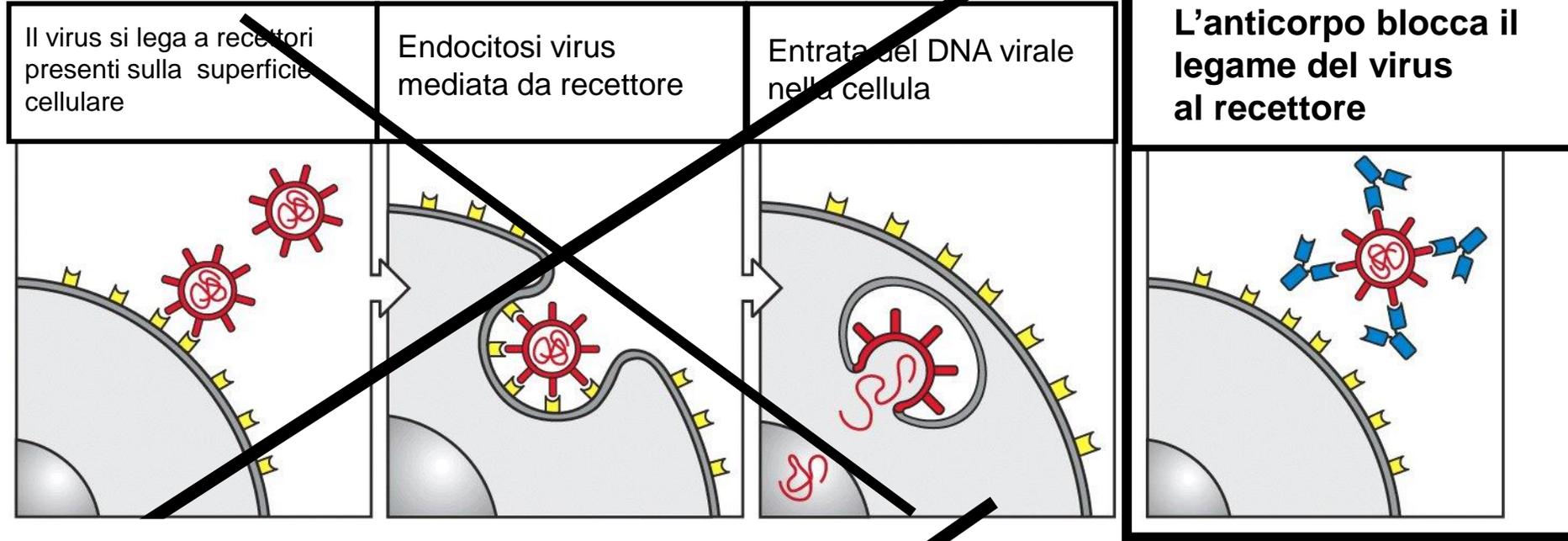


Infezione da batteri

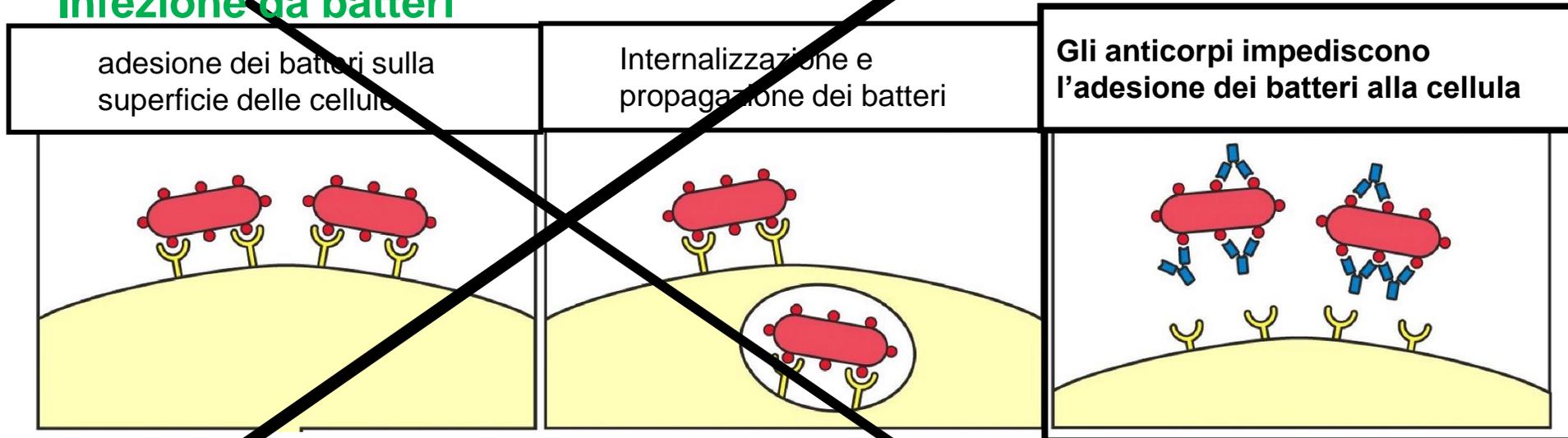


Gli anticorpi neutralizzanti bloccano l'infezione delle cellule

Infezione da virus

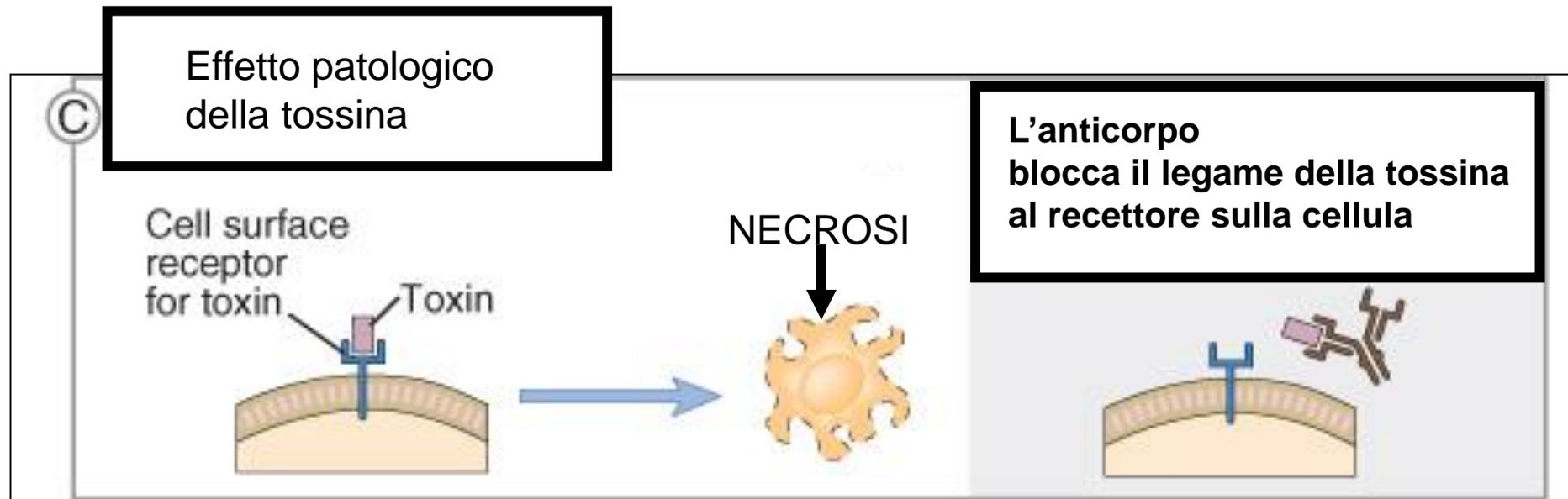


Infezione da batteri

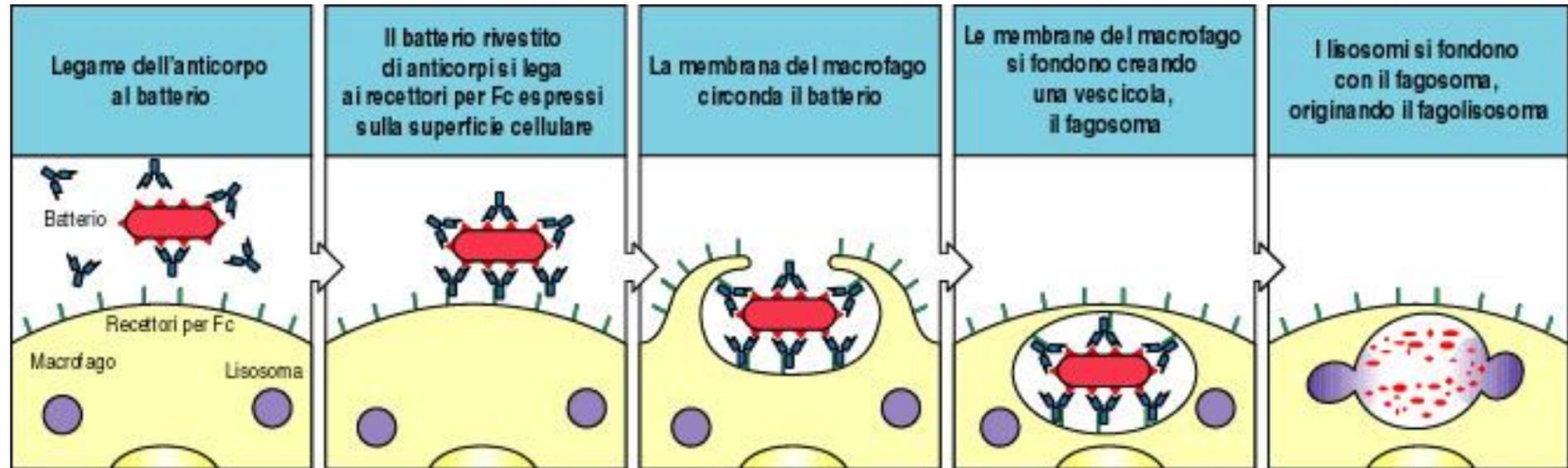


Gli anticorpi possono neutralizzare le tossine batteriche

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



GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI



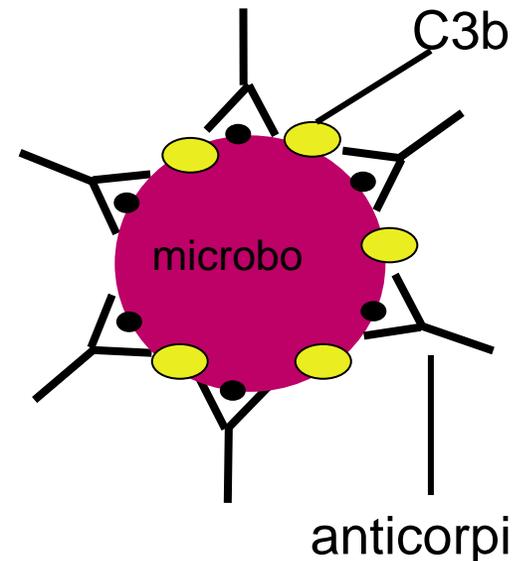
I RECETTORI Fc ESPRESSI SUI FAGOCITI LEGANO GLI ANTICORPI CHE HANNO RICOPERTO LA SUPERFICIE DEI BATTERI (OPSONIZZAZIONE)

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

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

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

Gli anticorpi ed alcuni frammenti del complemento hanno attività opsonizzante



GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI

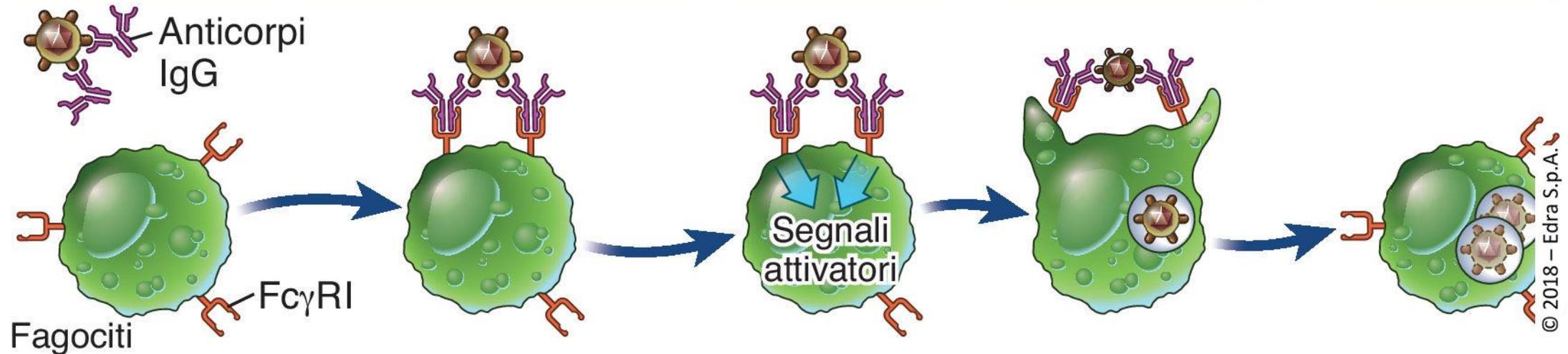
Opsonizzazione
del microbo
da parte
delle IgG

Legame del microbo
opsonizzato ai
recettori dell'Fc (Fc γ RI)
presenti sul fagocita

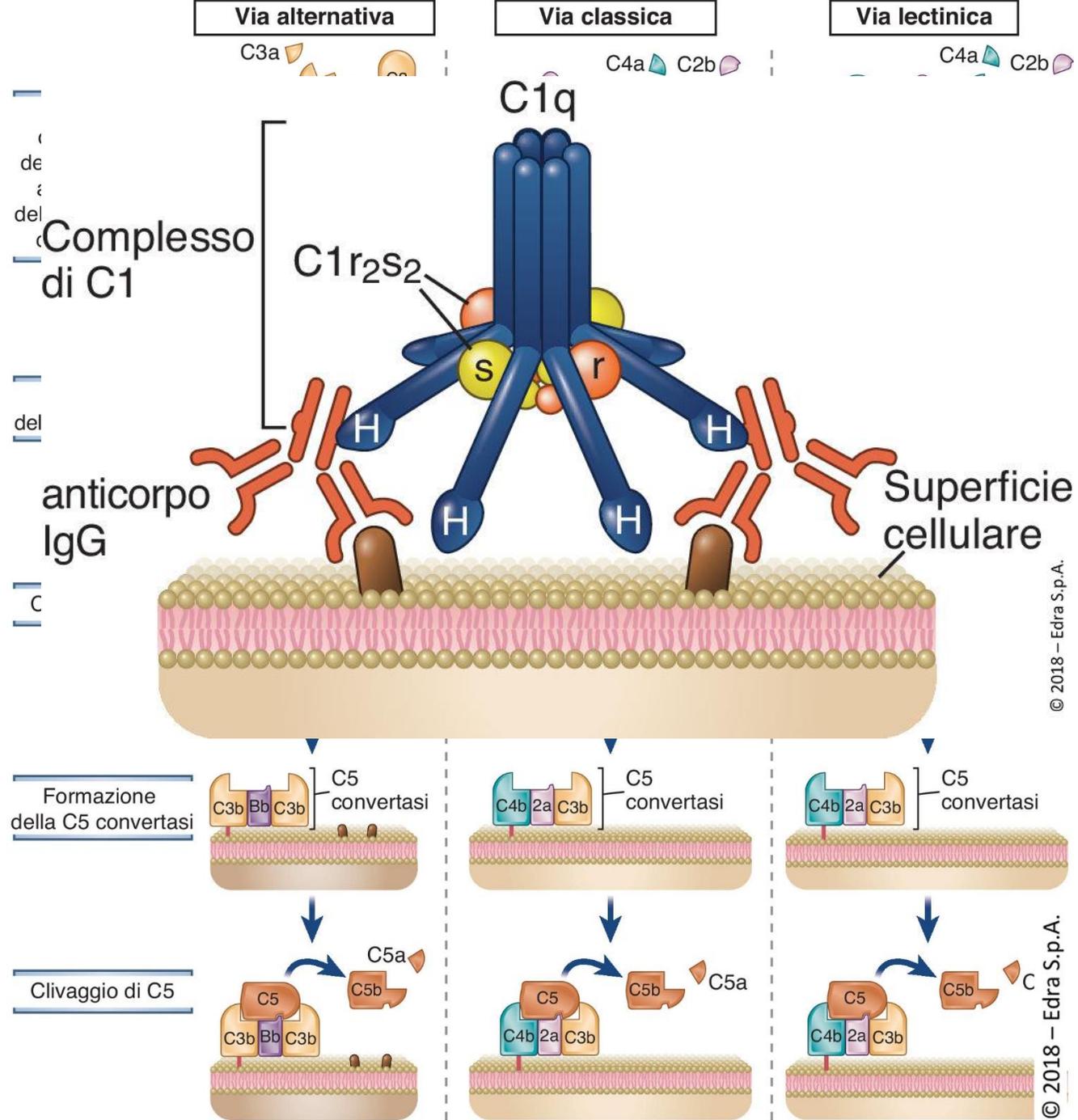
I segnali
trasdotti
dall'Fc γ RI
attivano
il fagocita

Fagocitosi
del microbo

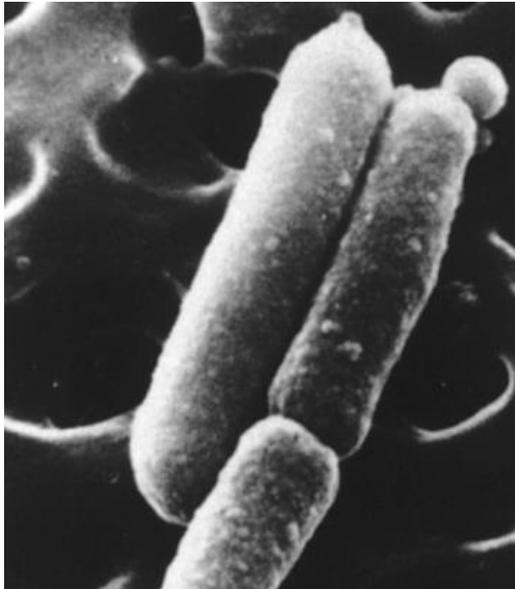
Uccisione
del
microbo
fagocitato



Gli anticorpi possono indurre l'attivazione del complemento



Effetto degli anticorpi e del complemento sui batteri



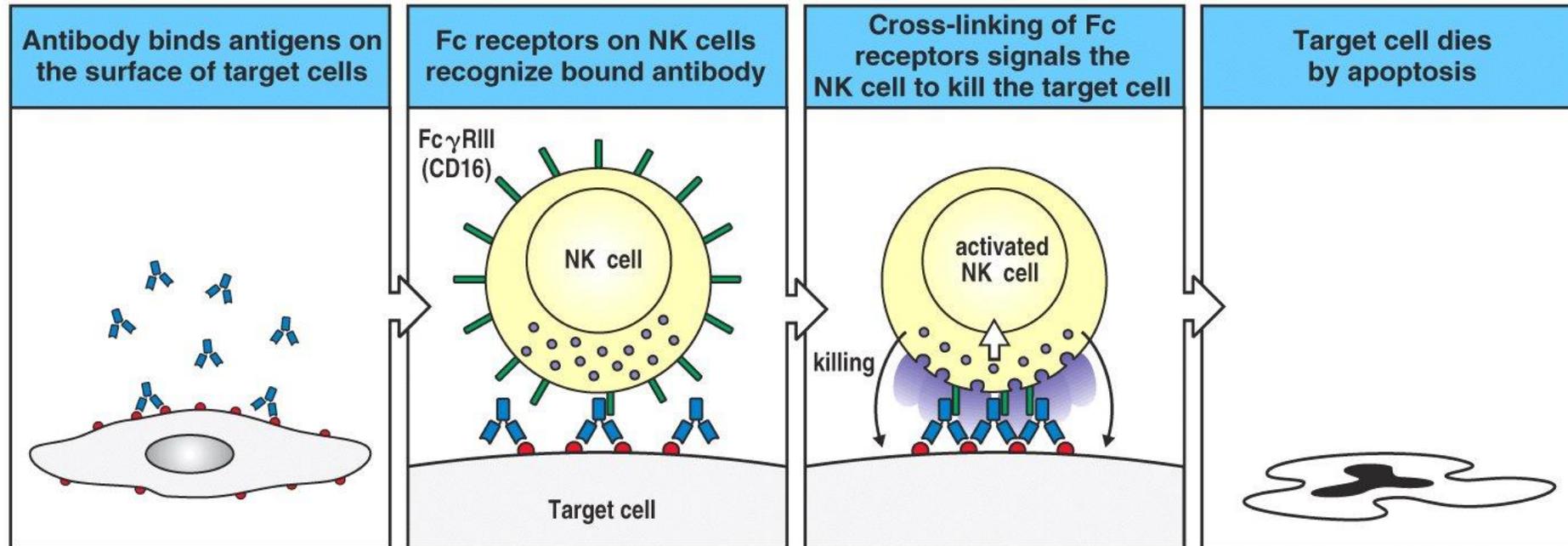
Healthy *E. coli*



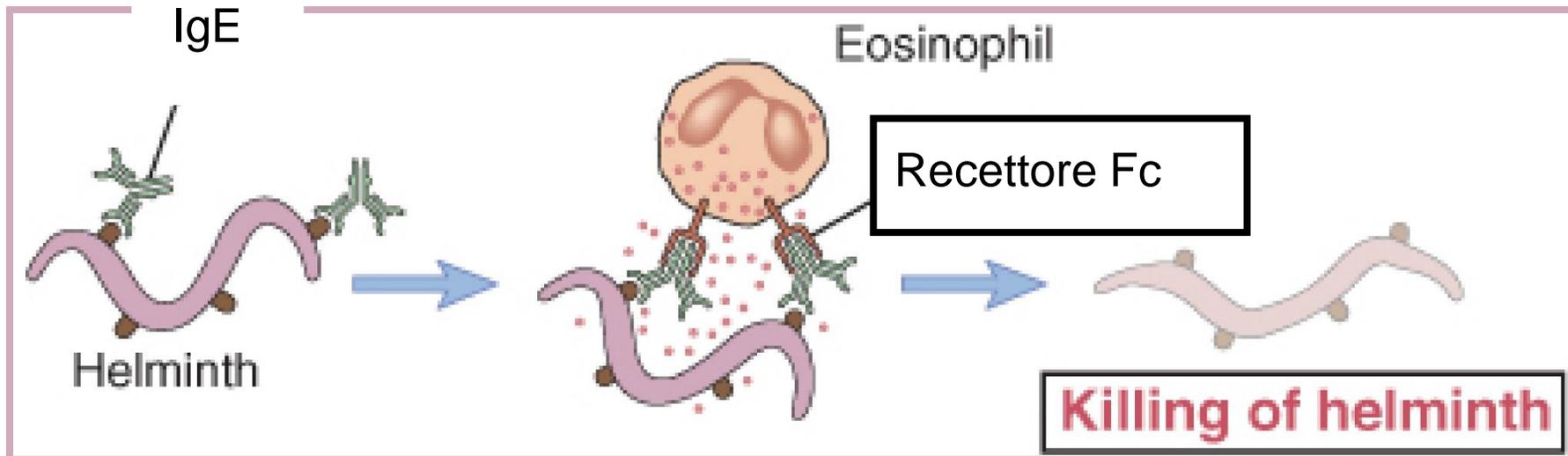
Antibody + complement- mediated
damage to *E. coli*



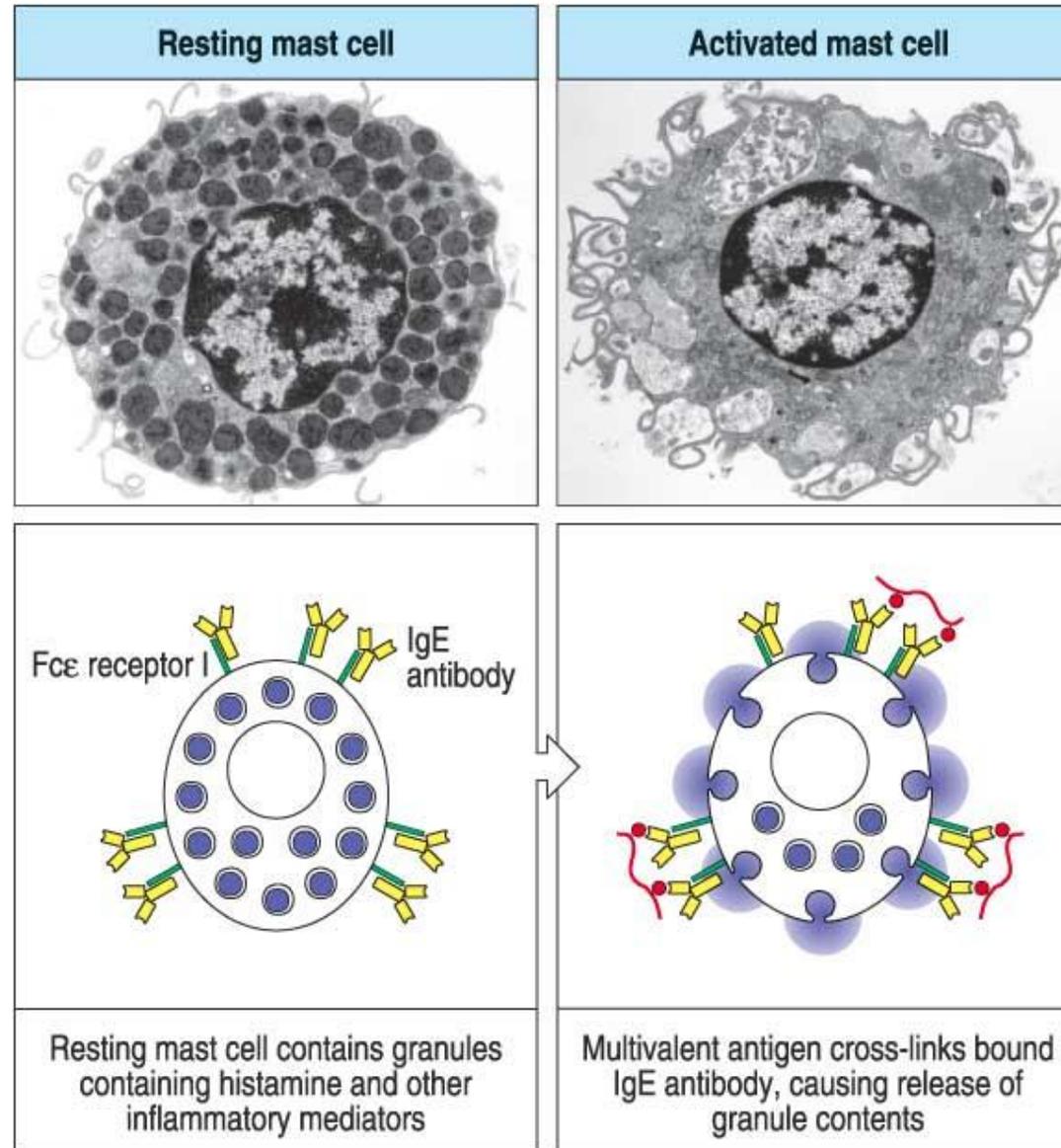
Gli anticorpi possono mediare la citotossicità delle NK (Antibody Dependent Cytotoxicity-ADCC)



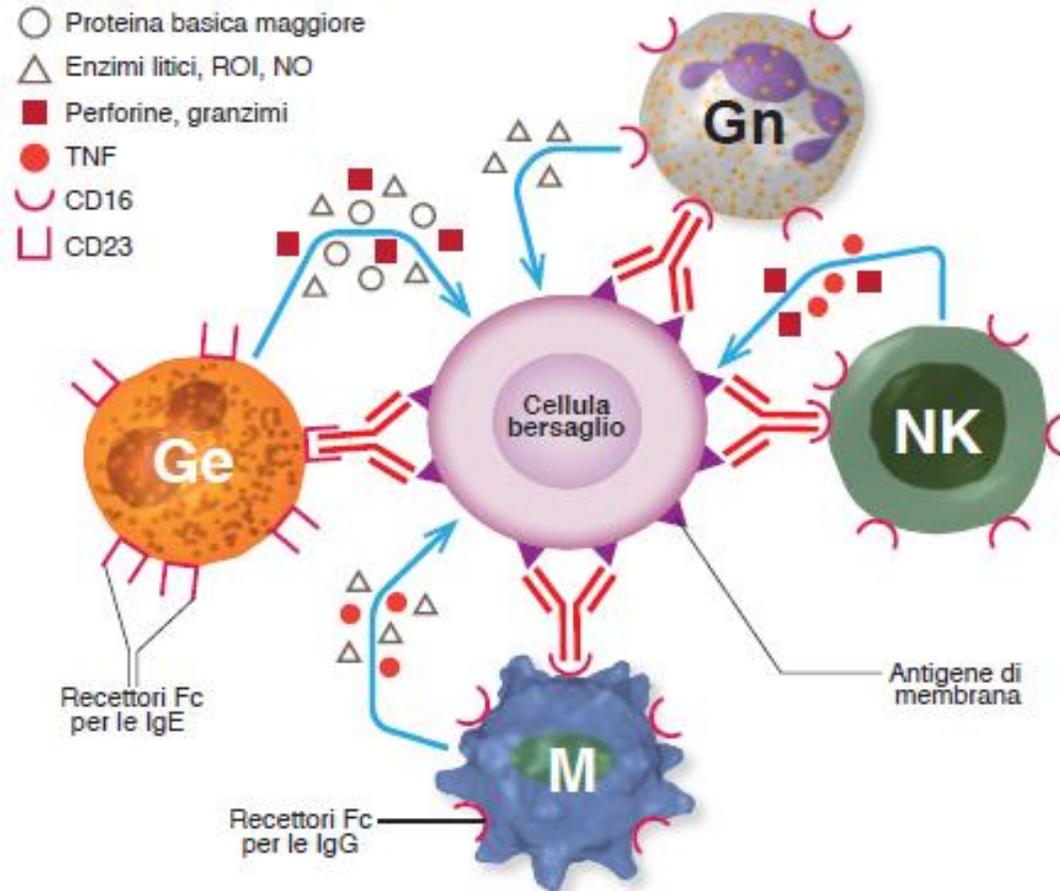
...e degli eosinofili



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

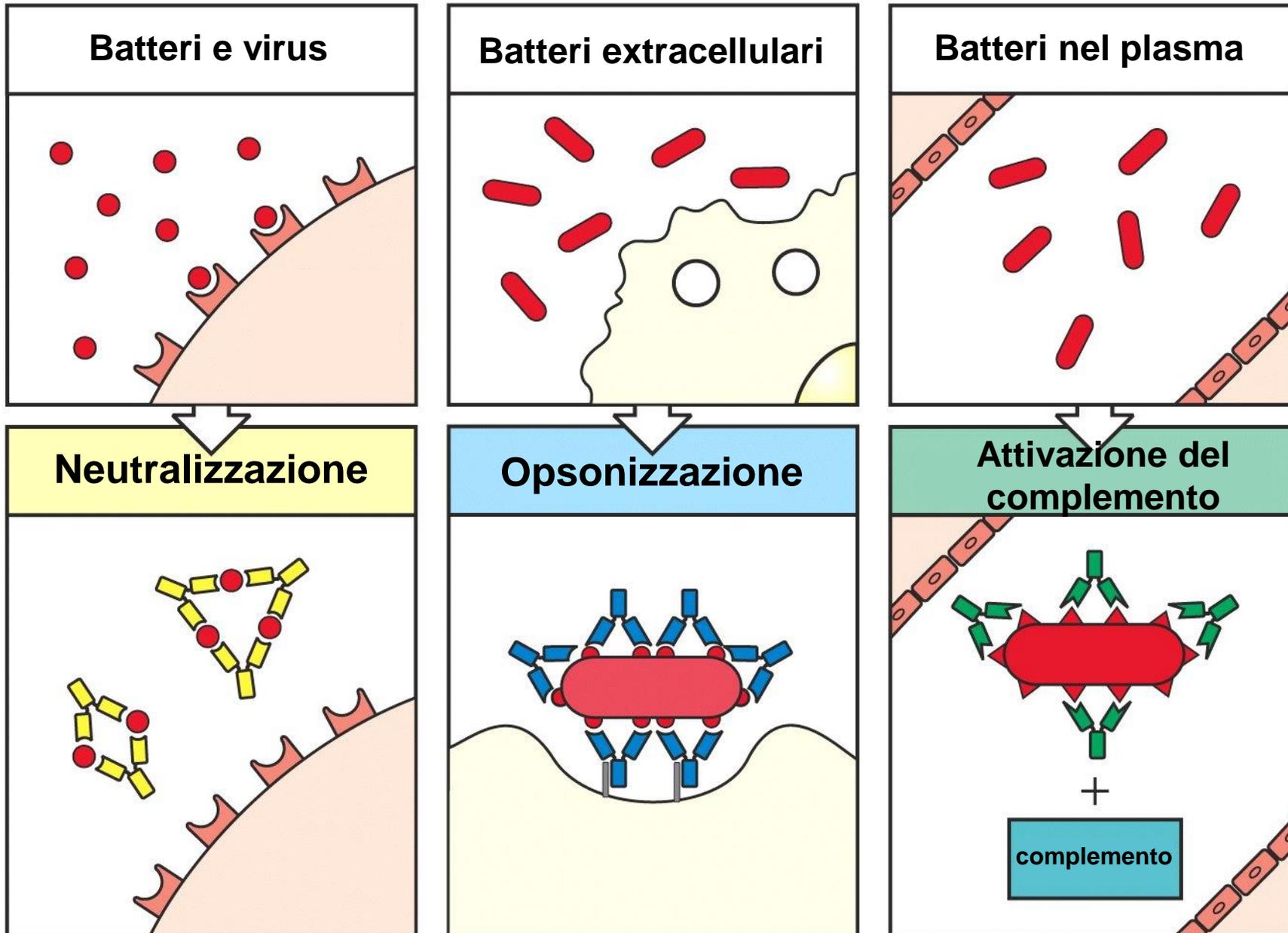


La citotossicità mediata da anticorpi di diverso isotipo

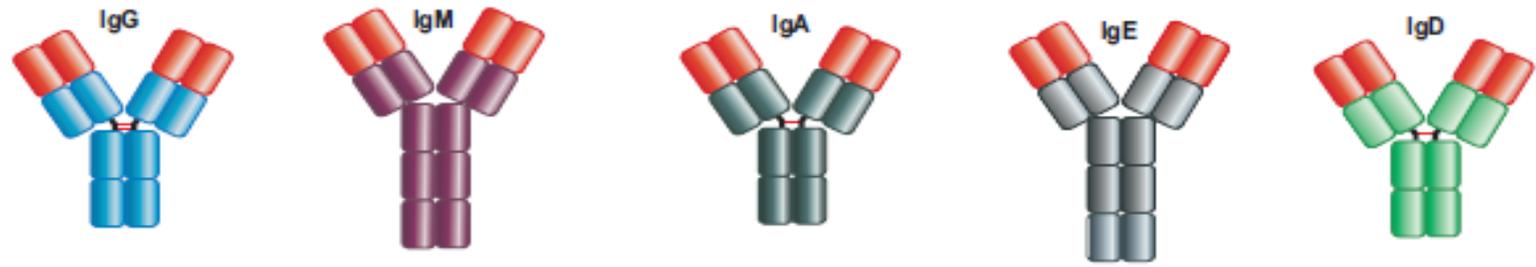


Gn: granulociti neutrofili
Ge: granulociti eosinofili
M: macrofagi

Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni



ISOTIPI DELLE IMMUNOGLOBULINE...



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

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

...ED I LORO RECETTORI

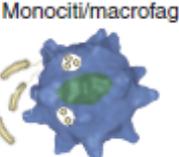
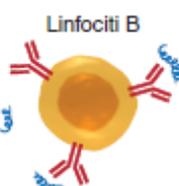
Tabella 4-1. Recettori per le Immunoglobine (FcR)

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

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

La comunicazione tra linfociti T e B

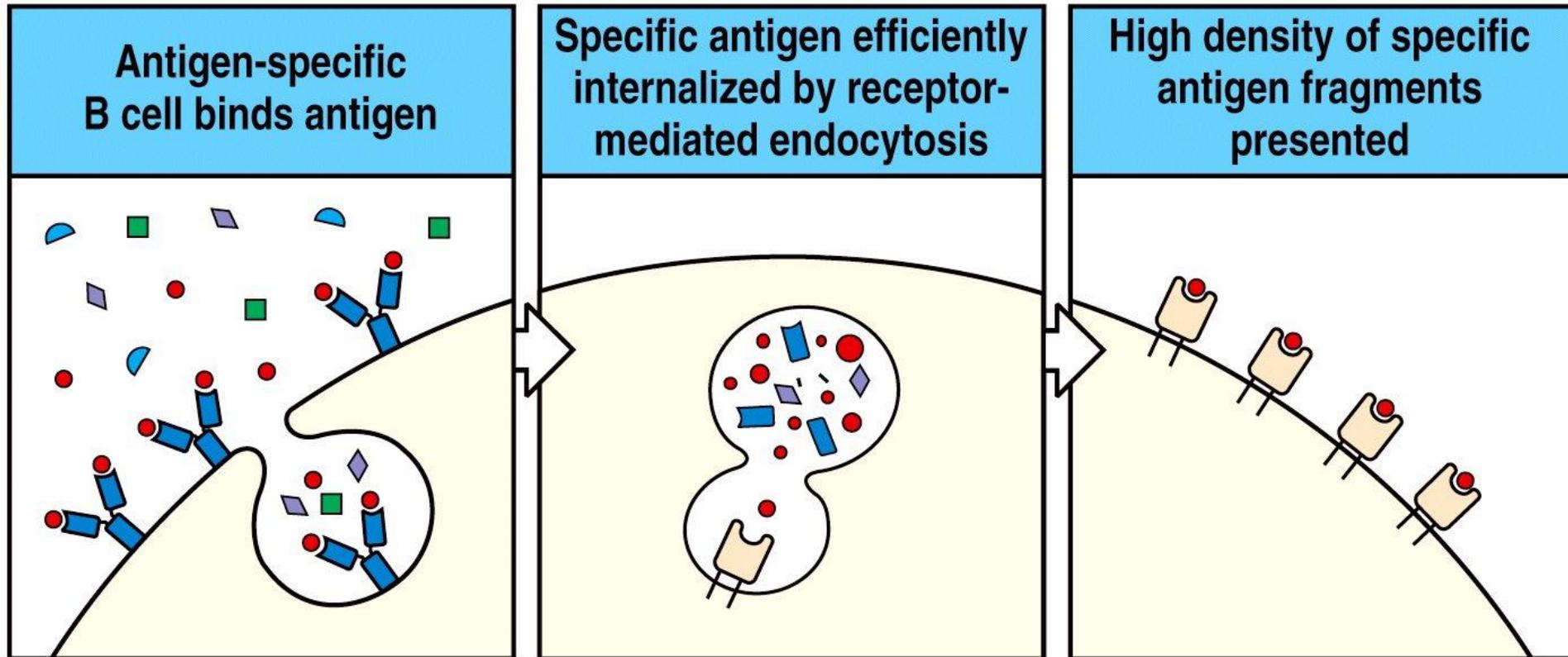
3 tipi di cellule APC professioniste (Antigen Presenting Cells)

	Collocazione anatomica	Modalità di captazione	Recettori	Presentazione in	Espressione di molecole di costimolo	Ruolo principale nella risposta immunitaria
1. 	Ubiquitarie	Fagocitosi 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+

3. I linfociti B

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



La comunicazione tra linfociti T e B



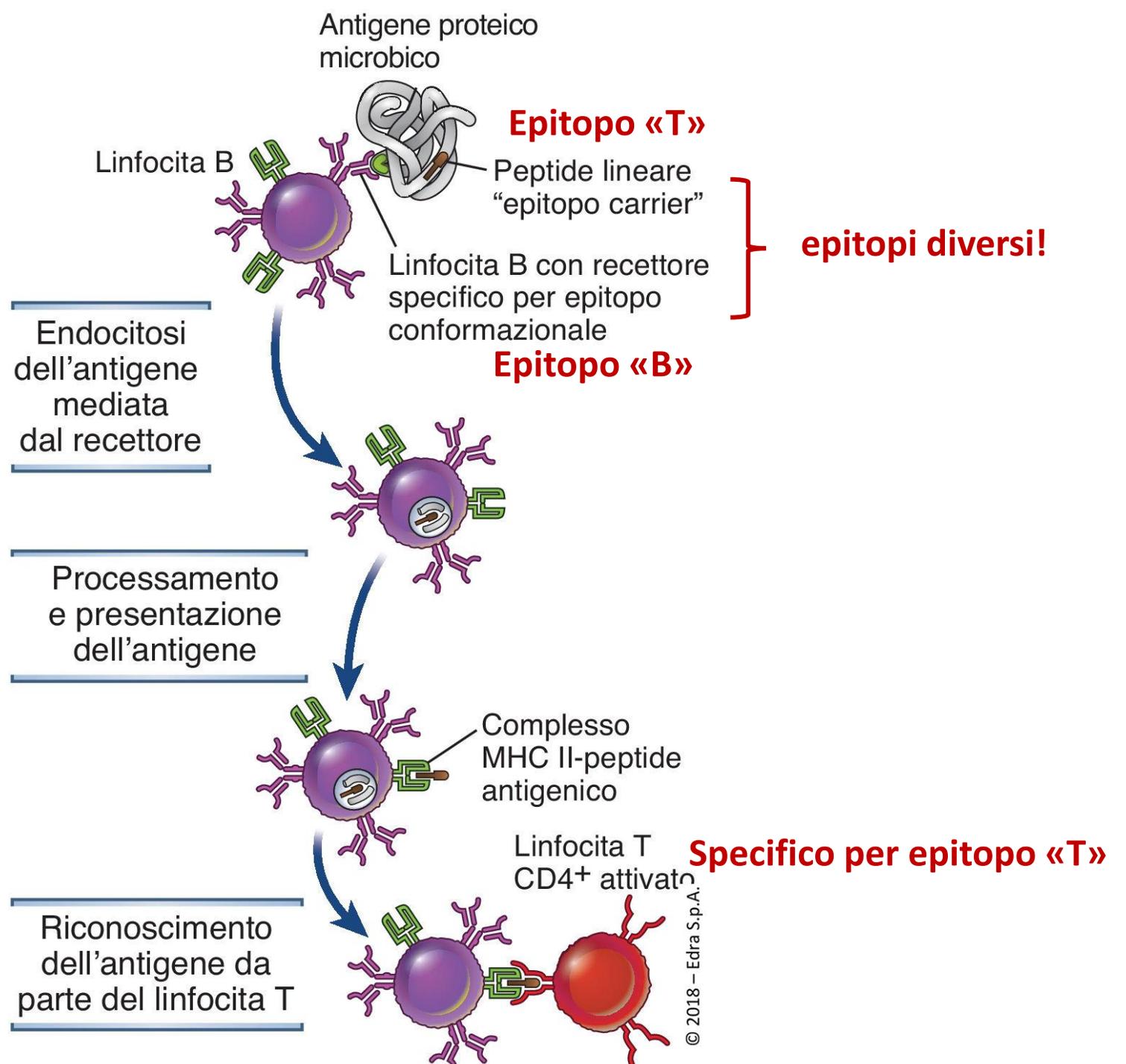
I linfociti B inviano segnali ai linfociti Th (CD4+) presentando l'antigene in associazione con l'MHC di classe II.

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

- 1. Segnali mediati da recettori di membrana espressi sulle cellule T e B: CD40L/CD40 e altre molecole di superficie**
- 2. Secrezione di citochine**

Non dimentichiamo che i linfociti B presentano l'antigene ai linfociti Th...

B >>> T



Non dimentichiamo che i linfociti B presentano l'antigene ai linfociti Th...

La comunicazione tra linfociti T e B

B >>> T

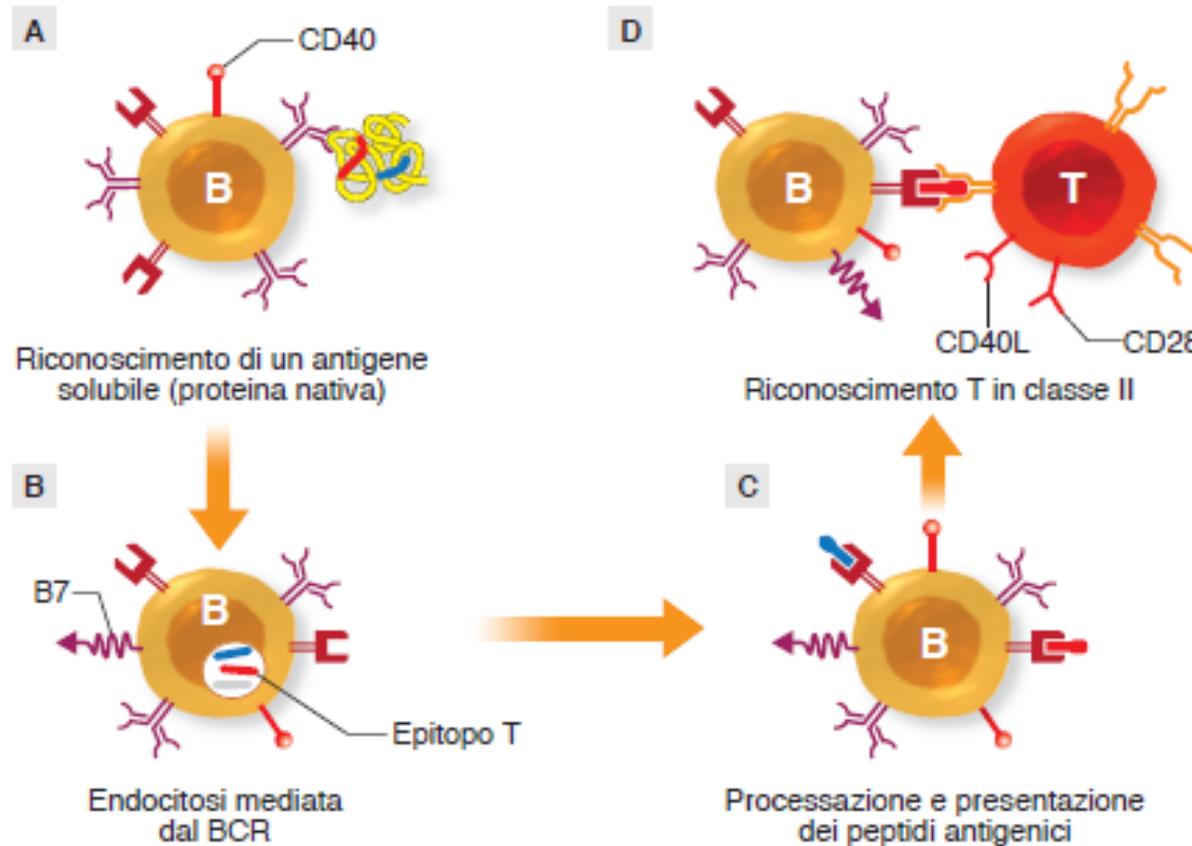


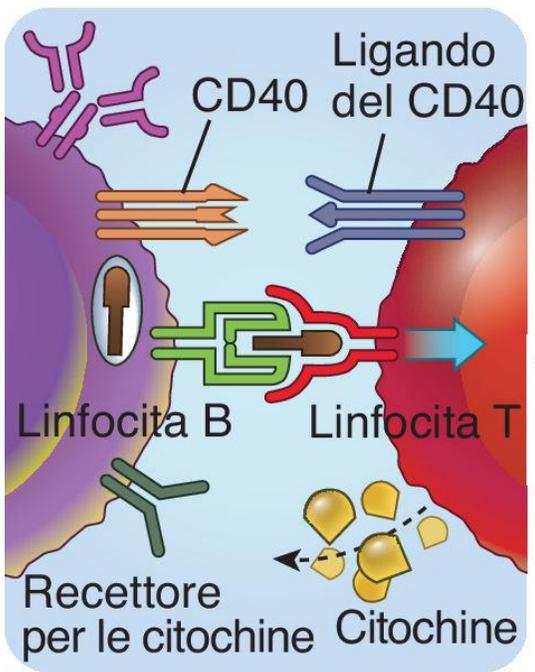
FIGURA 6.34.

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

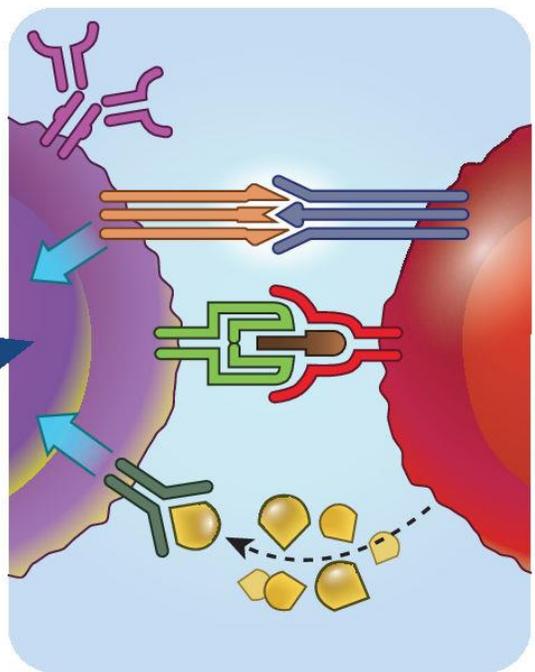
E i linfociti Th aiutano i linfociti B ad attivarsi e a produrre anticorpi...

T >>> B

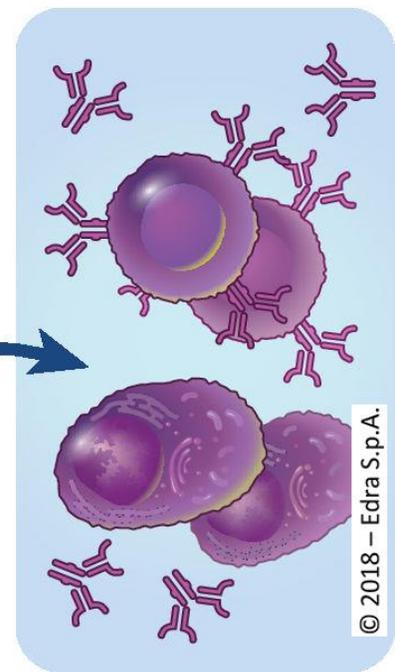
I linfociti T helper attivati esprimono CD40L e secernono citochine



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

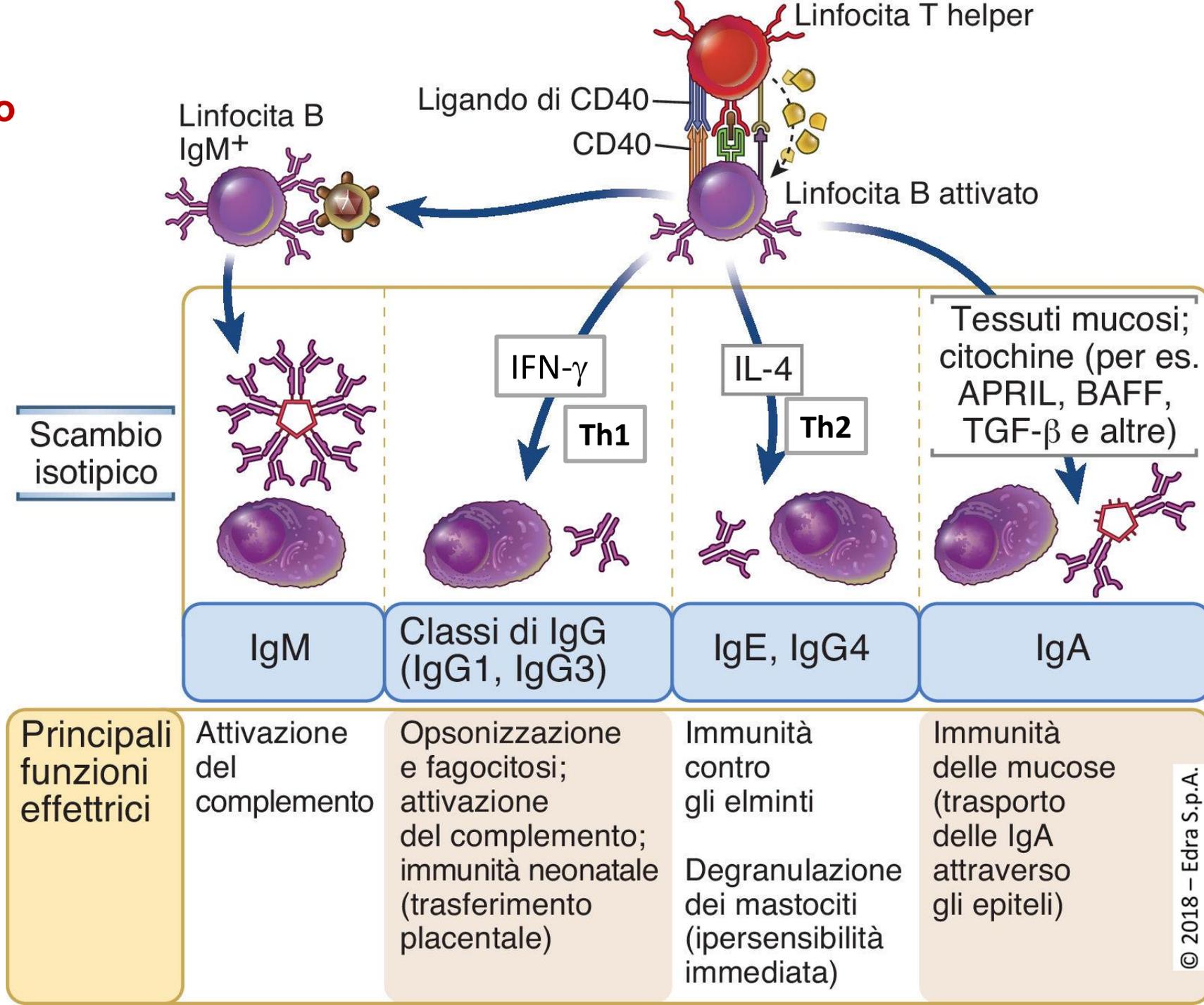


Proliferazione e differenziazione del linfocita B

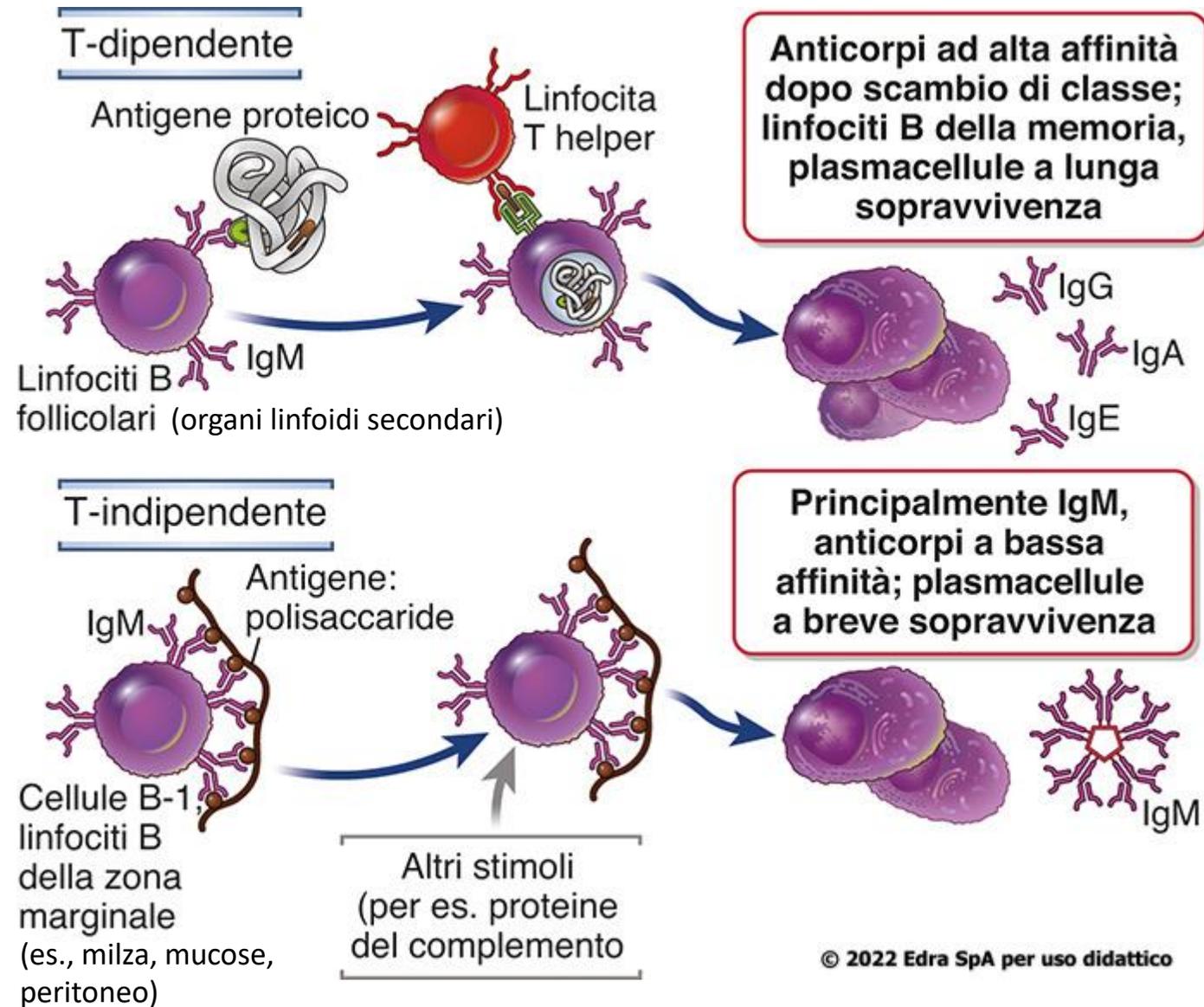


Anticorpi specifici per l'epitopo «B» inizialmente riconosciuto dal BCR

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

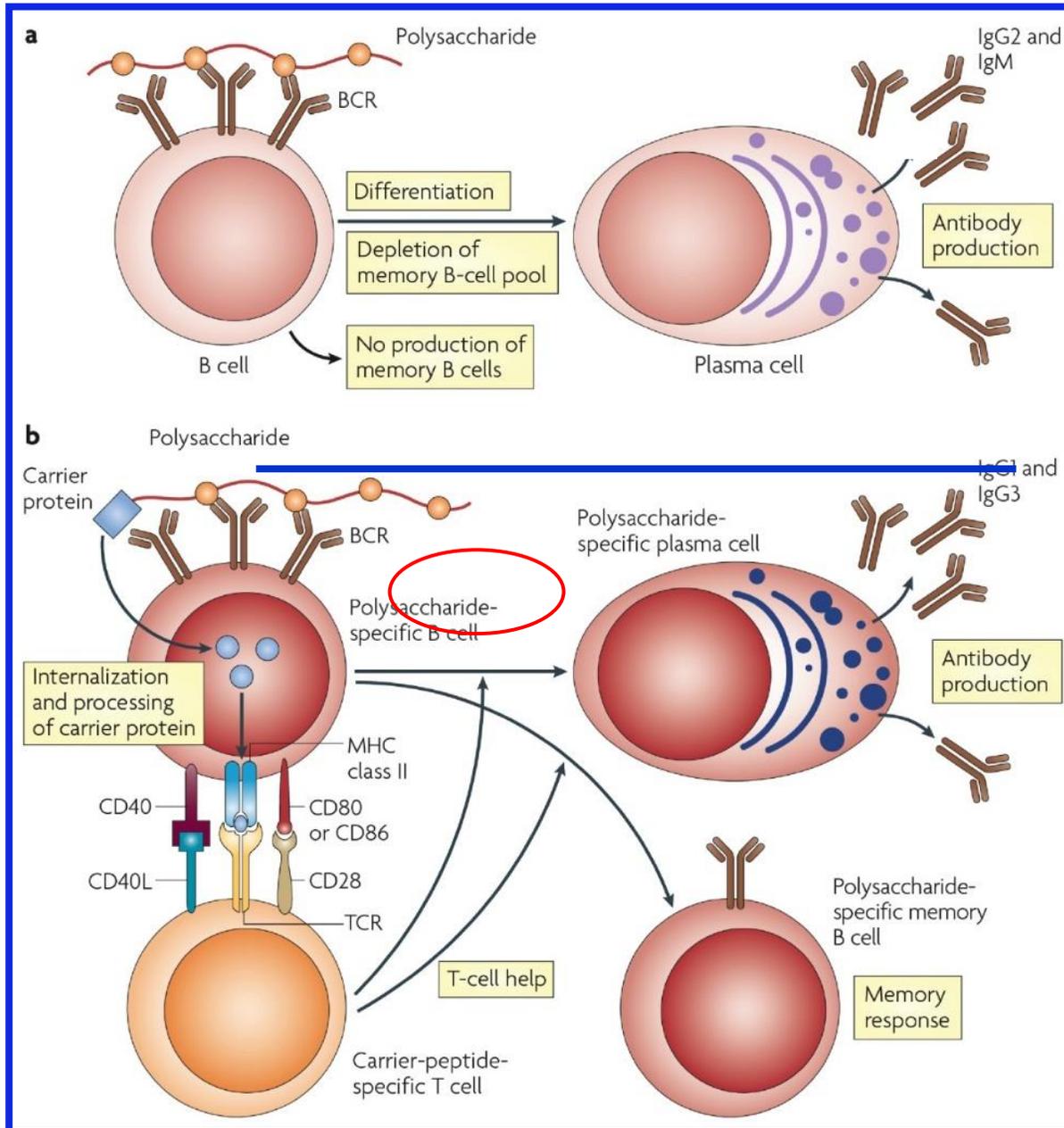


La presenza dei linfociti T helper influenza la produzione di anticorpi



I vaccini coniugati

Senza T helper!



Con T helper!

Anticorpi a bassa affinità, per lo più IgM ad emivita breve

Anticorpi ad alta affinità, per lo più IgG ad emivita lunga

Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*)
Meningococco (*Neisseria meningitidis*)
Hib (*Haemophilus influenzae*)

Le diverse fasi della risposta mediata dai linfociti B

