

Corso di Immunologia - III anno
Prof. Paolini

Lezione 18/10/2024

"Processazione e presentazione dell'antigene"

Il materiale presente in questo documento viene distribuito esclusivamente ad uso interno e per scopi didattici.

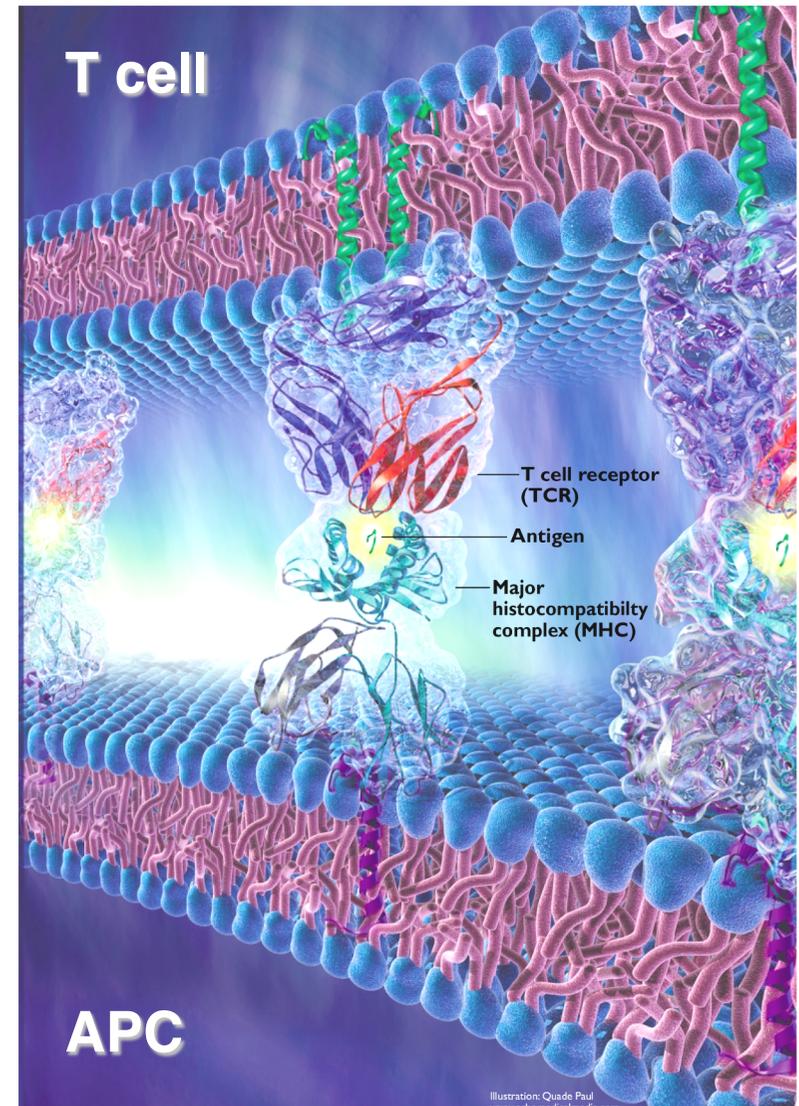
IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE DA PARTE DEI LINFOCITI T

CELLULE COINVOLTE

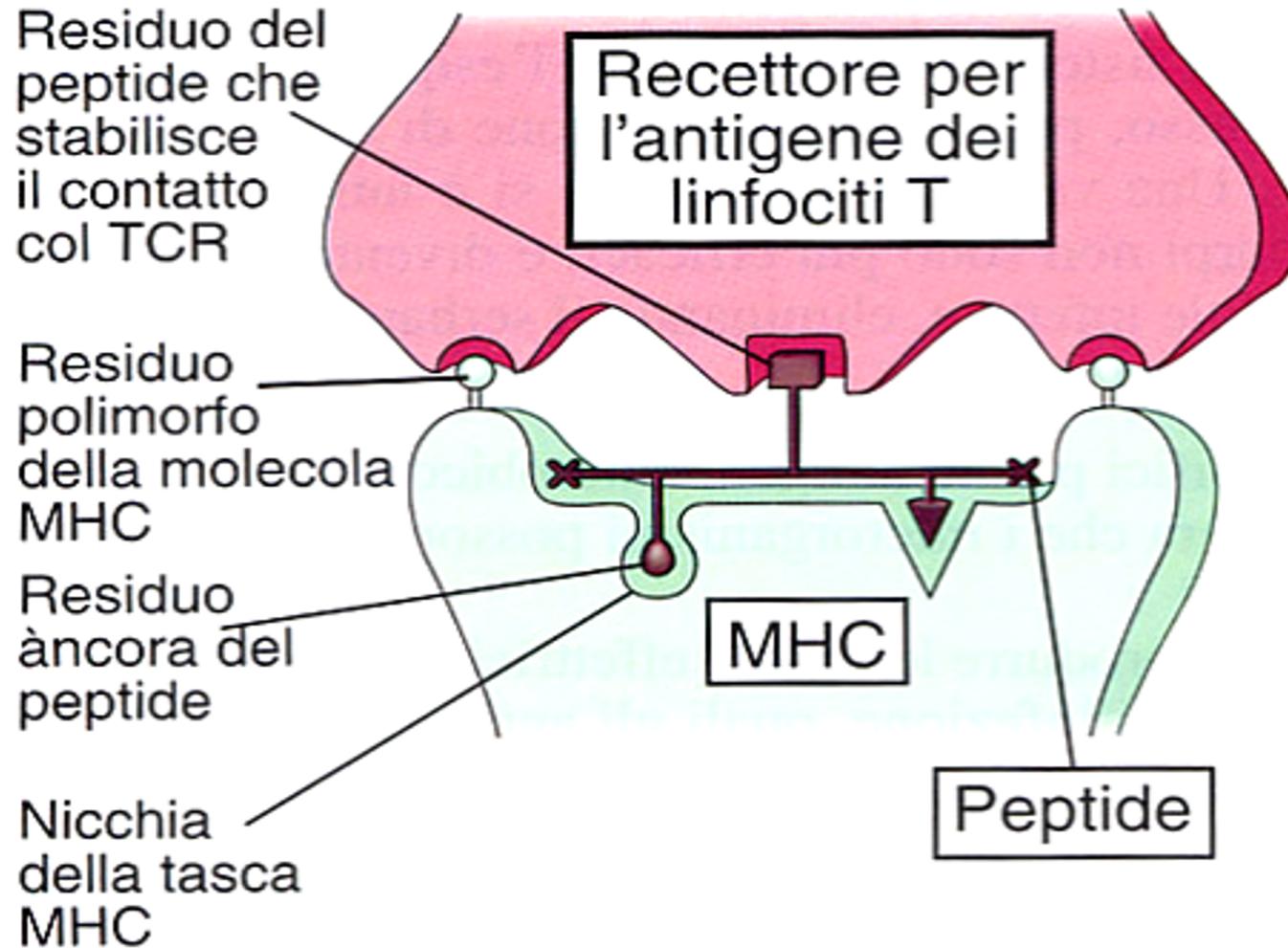
- Linfociti T
- Cellule presentanti l'antigene (APC)

MOLECOLE COINVOLTE

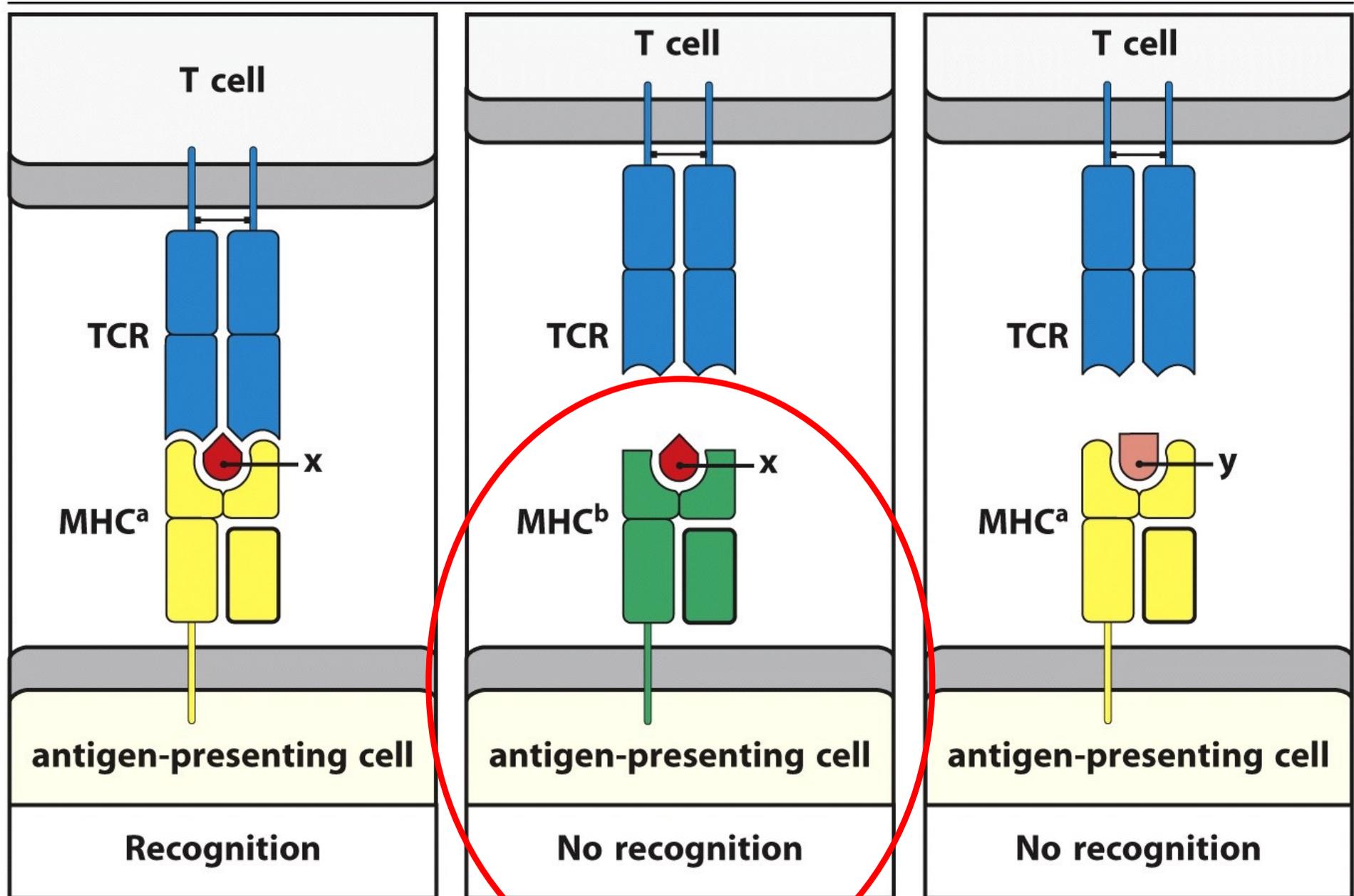
- Antigene
- Recettore per l'antigene (TCR)
- Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)



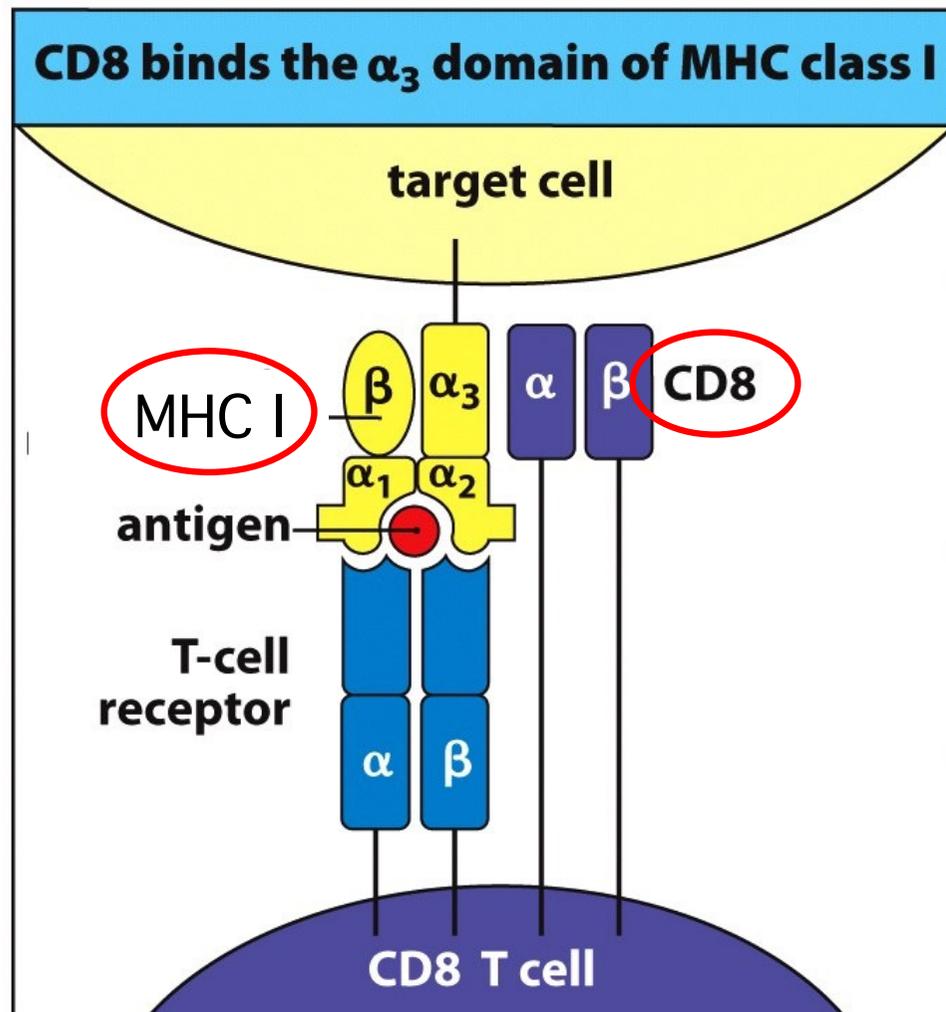
Il TCR riconosce sia il peptide che la molecola MHC



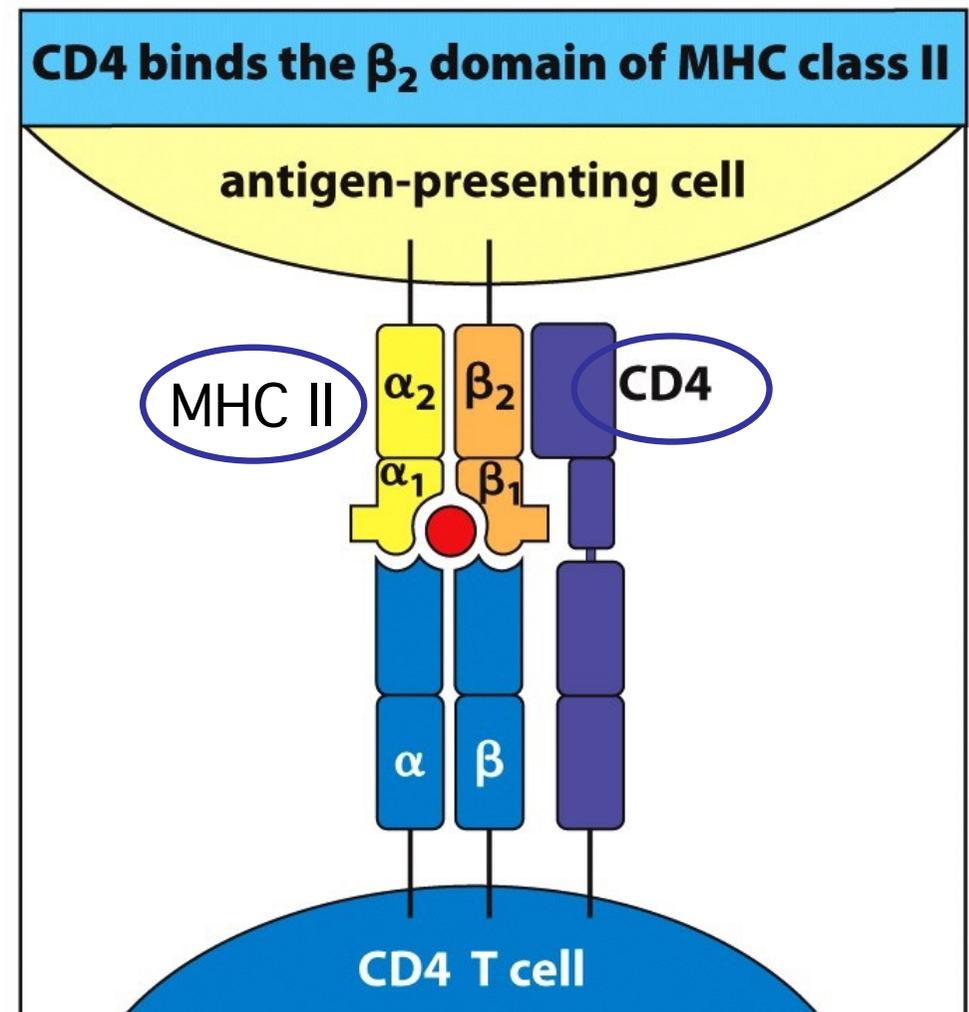
Il riconoscimento del peptide da parte del TCR è «ristretto» dalle molecole MHC self



... e dal successivo riconoscimento dei corecettori CD4 e CD8 che legano una regione conservata dell'MHC

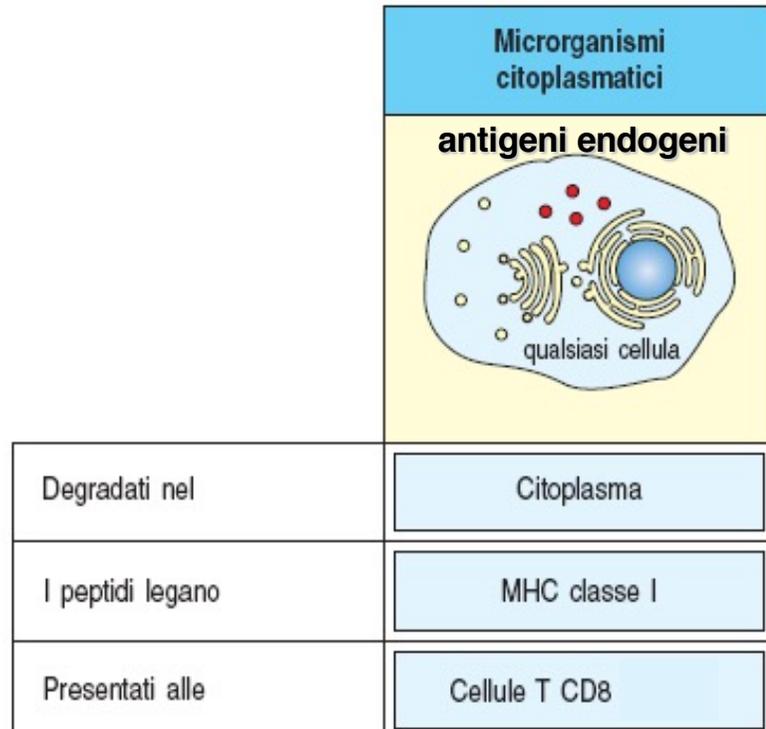


I linfociti T citotossici possono riconoscere solo antigeni associati a MHC I

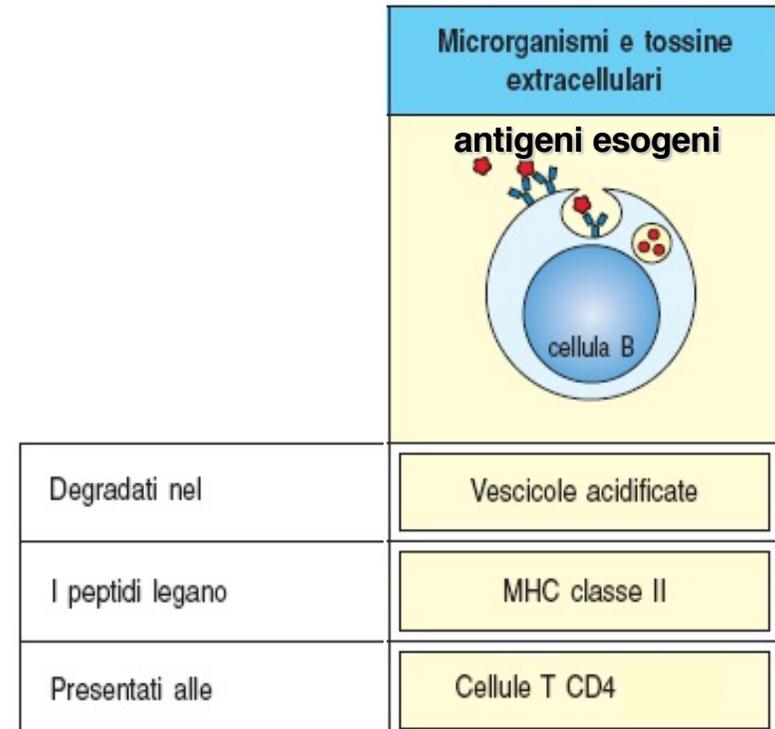


I linfociti T helper possono riconoscere solo antigeni associati a MHC II

LE MOLECOLE MHC DI CLASSE I E II ASSOCIANO ANTIGENI DI ORIGINE DIVERSA

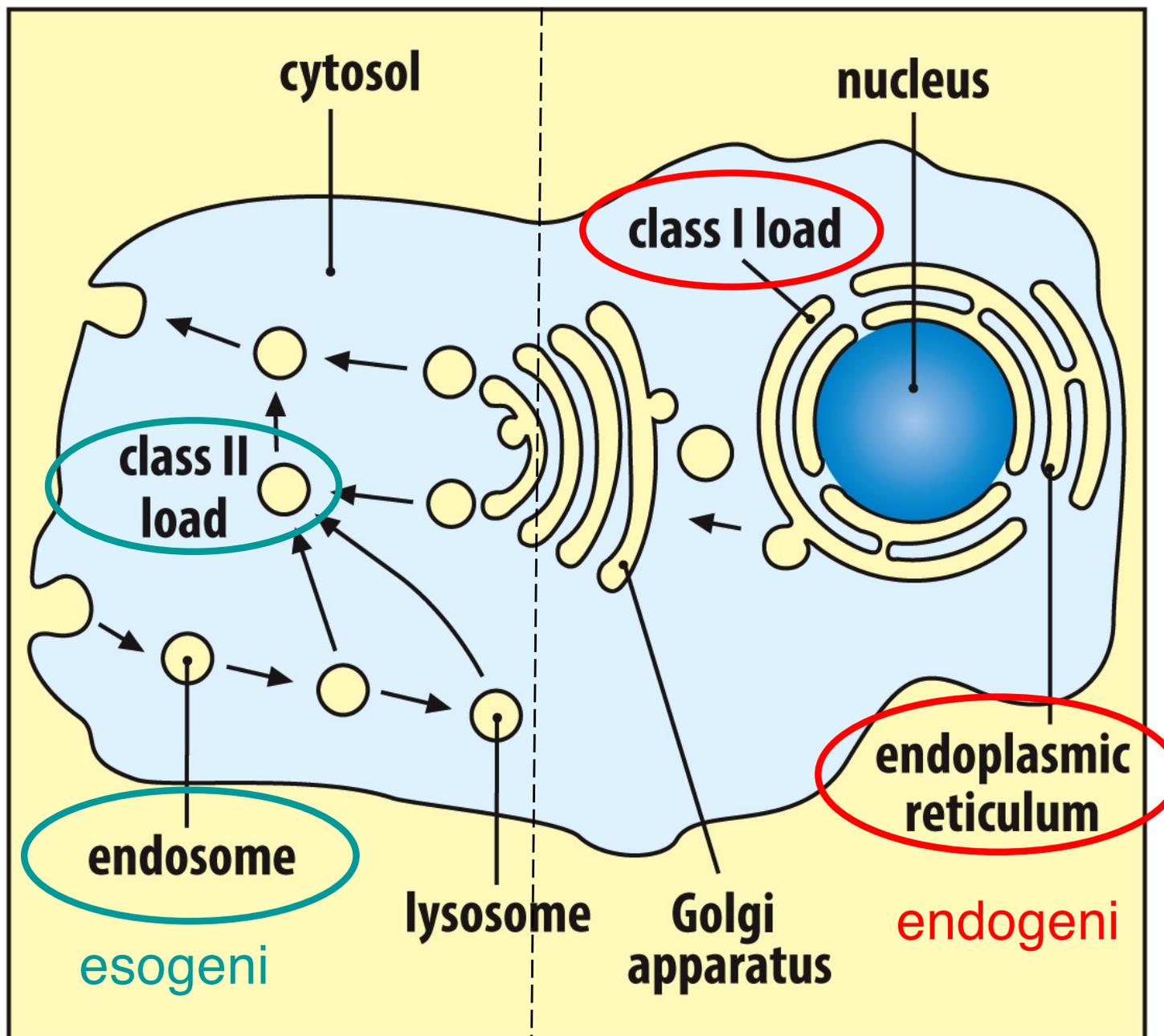


Se l'antigene deriva da una proteina sintetizzata all'interno della cellula (antigene endogeno) il peptide "sarà presentato" in associazione a molecole MHC I e verrà riconosciuto dai linfociti T CD8+

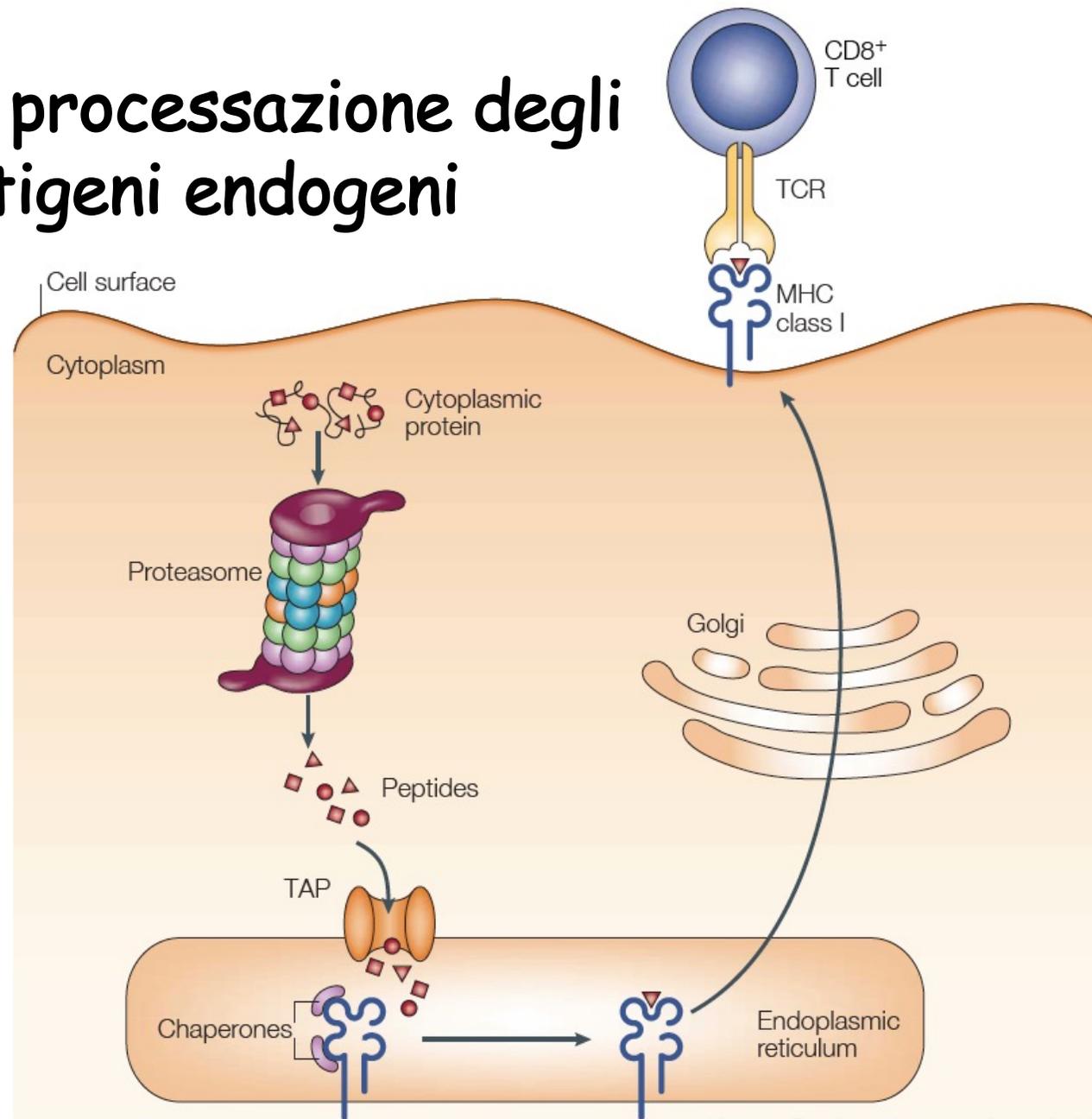


Se l'antigene viene captato dall'esterno (antigene esogeno) "sarà presentato" in associazione a molecole MHC II e verrà riconosciuto dai linfociti T CD4+

LA **PROCESSAZIONE** DEGLI ANTIGENI ENDOGENI ED ESOGENI AVVIENE IN COMPARTIMENTI CELLULARI DIVERSI



La via di processazione degli antigeni endogeni

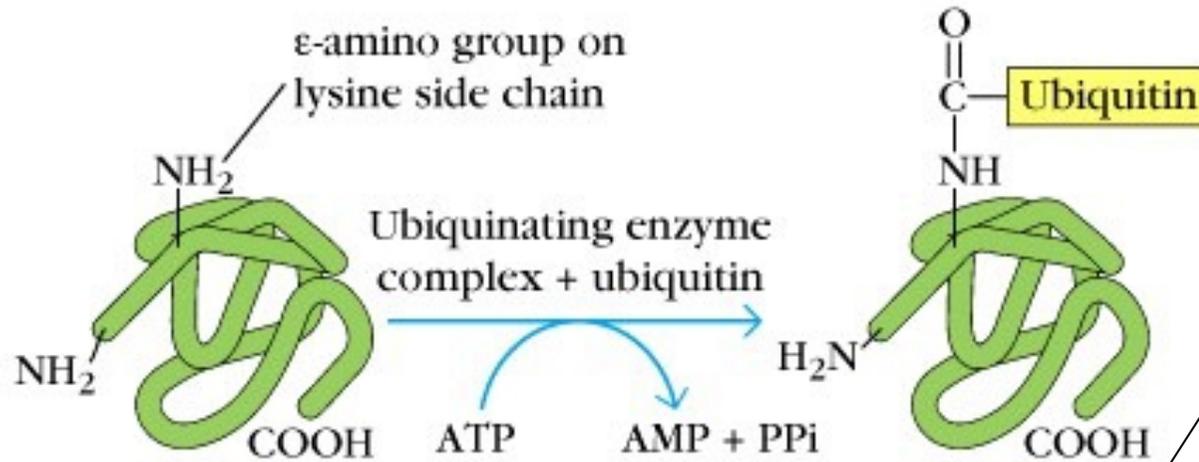


Nature Reviews Immunology 3, 952-961, 2003

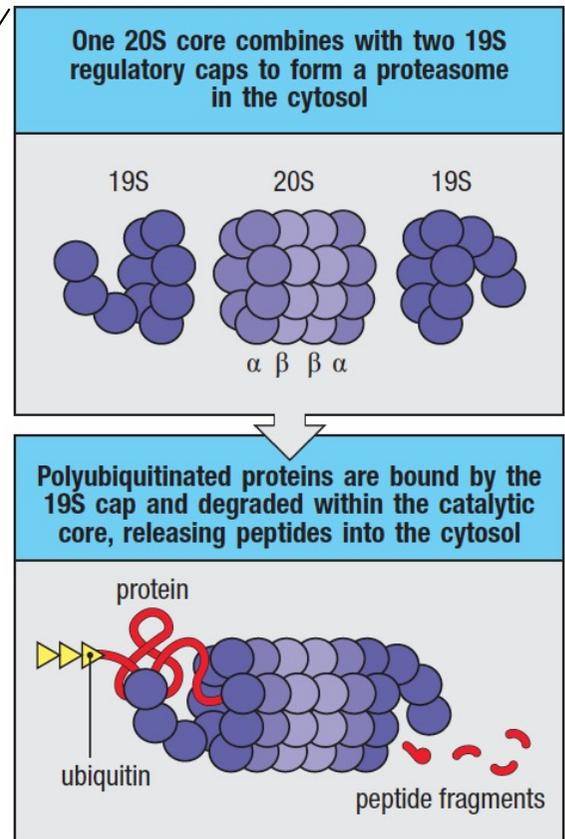
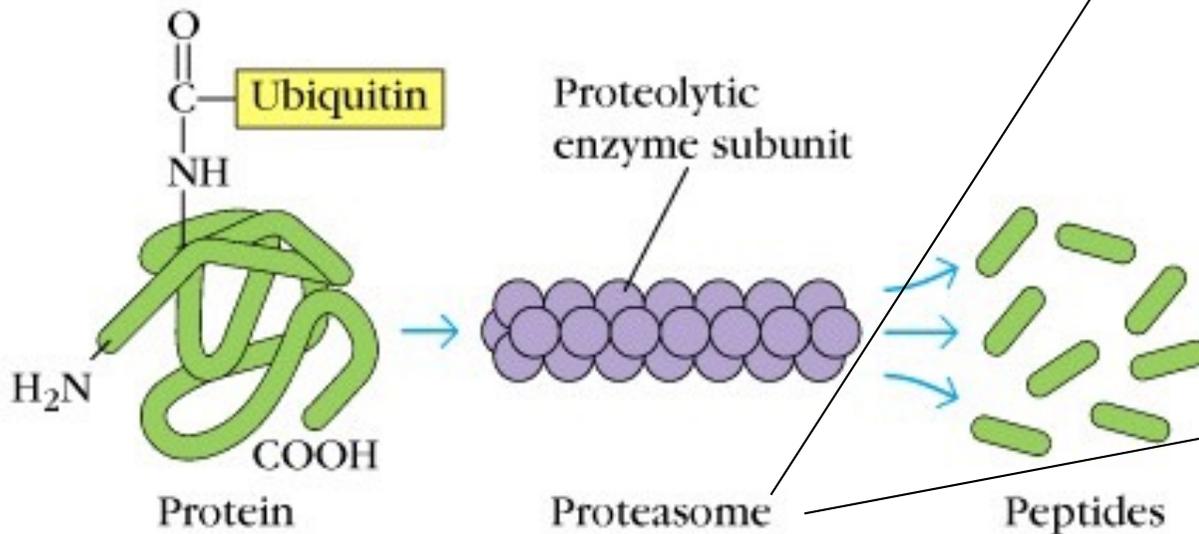
I peptidi derivati da antigeni **citoplasmatici** sono presentati in associazione a molecole MHC di classe I ai linfociti **T CD8⁺**

Ubiquitinazione e degradazione delle proteine intracellulari ad opera del proteasoma

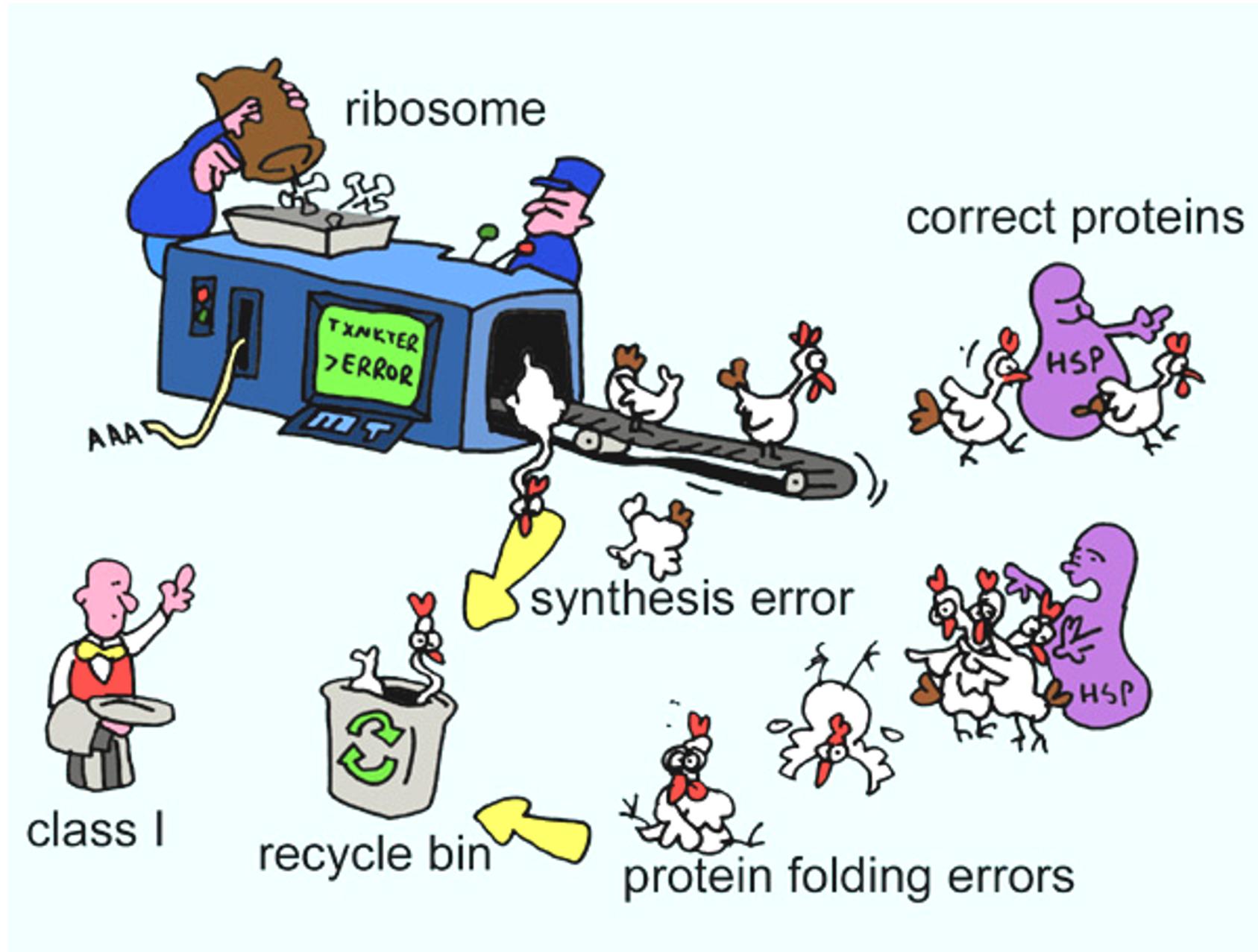
(a)



(b)

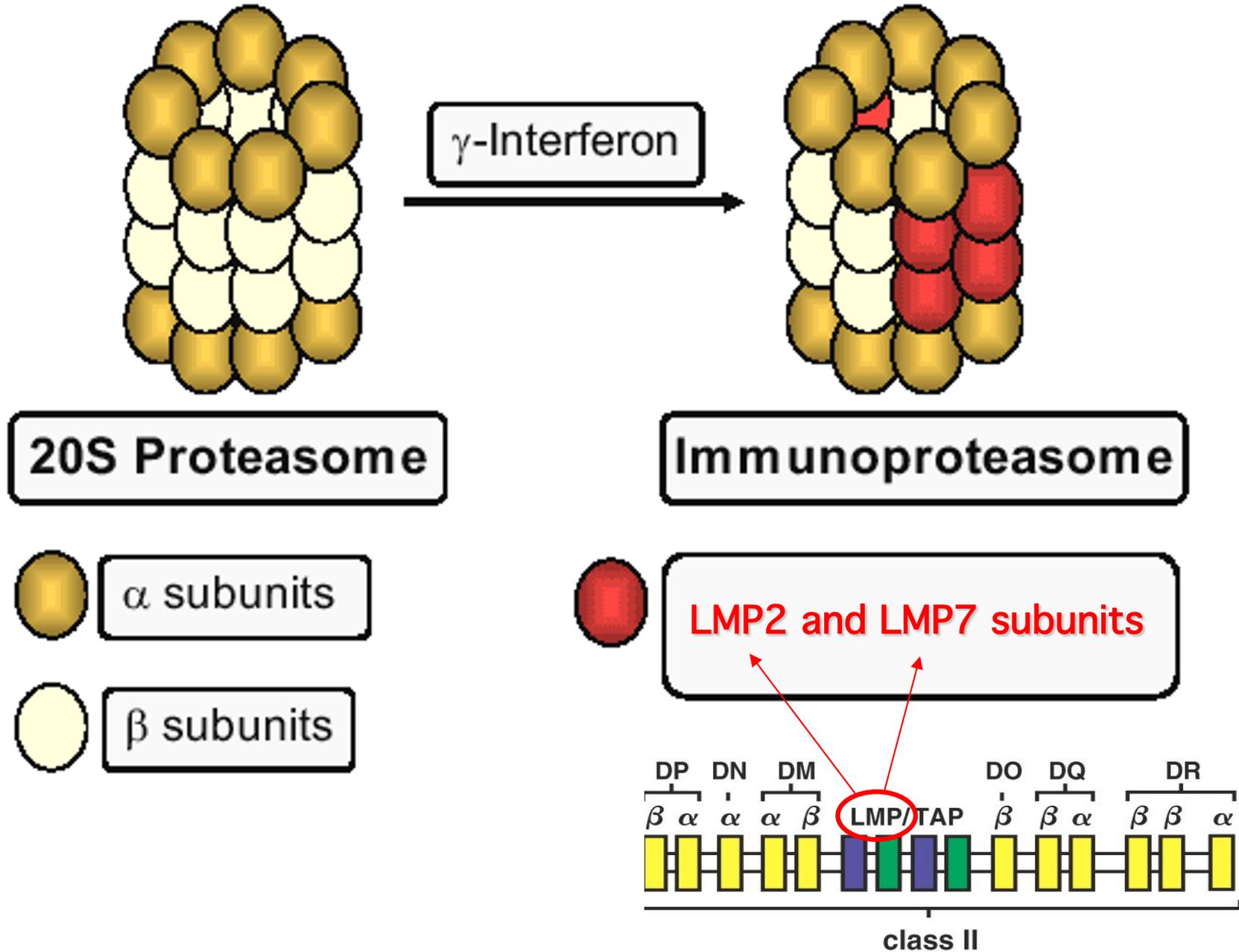


Quali proteine sono degradate dal proteasoma?

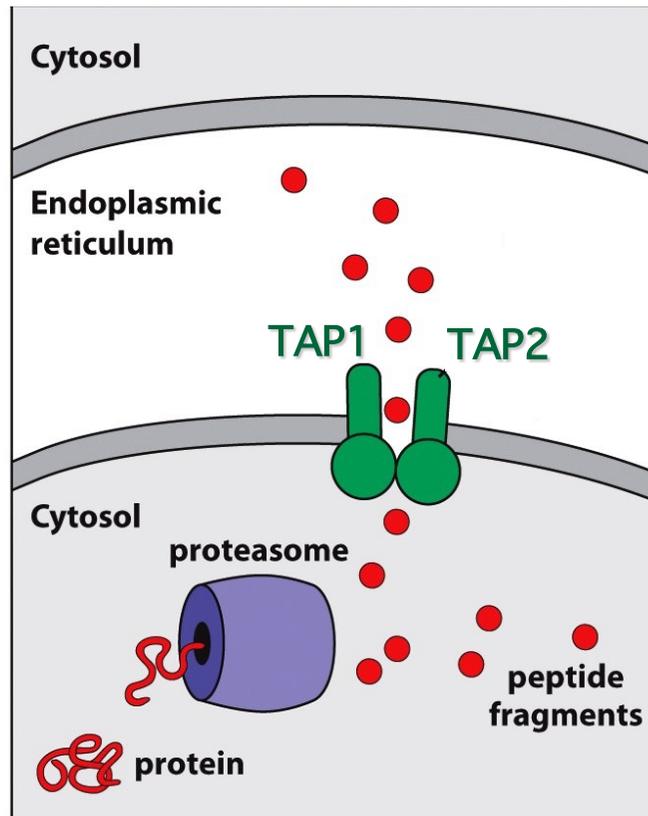


L'IMMUNOPROTEOSOMA

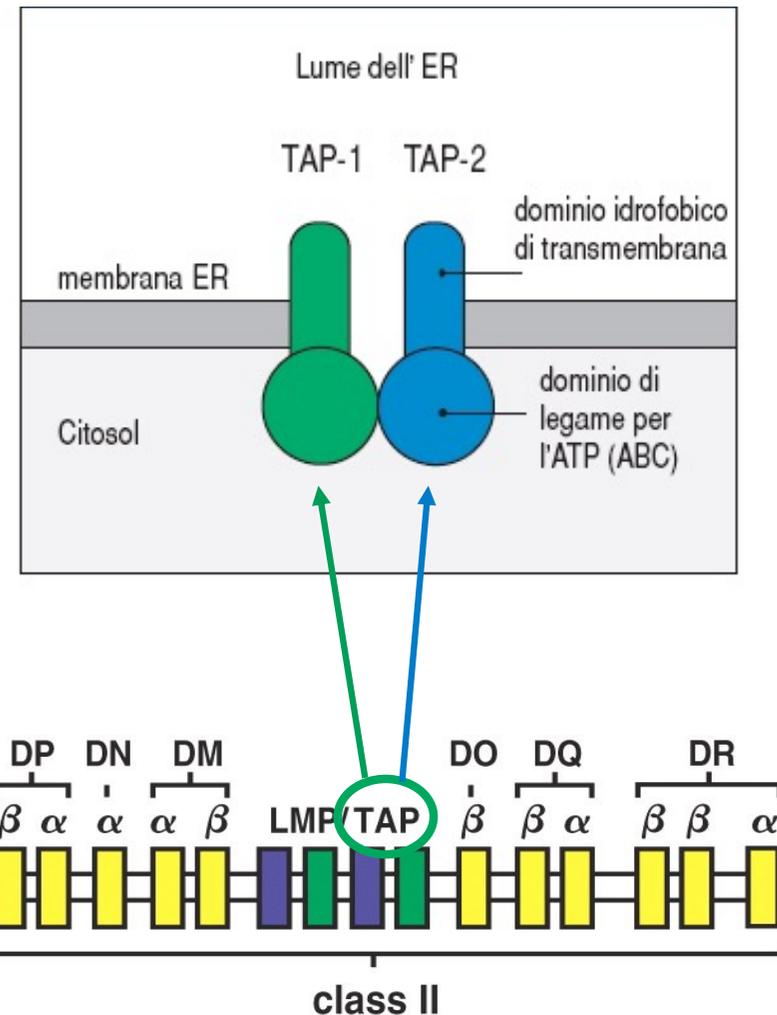
Struttura cilindrica costituita da 28 subunità distribuite in 4 anelli



GLI ANTIGENI ENDOGENI DEGRADATI DAL PROTEASOMA SONO VEICOLATI NEL LUME DEL RER DAI TRASPORTATORI TAP



- **TAP1/TAP2** trasportano peptidi di circa 8-13 AA.
- Peptidi con residui basici o idrofobici al C terminale sono trasportati in maniera più efficiente e sono anche quelli che legano meglio MHC-I.



Anche le proteine TAP sono codificate da geni che mappano nel locus MHC II

PROTEINE DIVERSE FAVORISCONO L'ASSEMBLAGGIO DELLE MOLECOLE MHC DI CLASSE I NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO

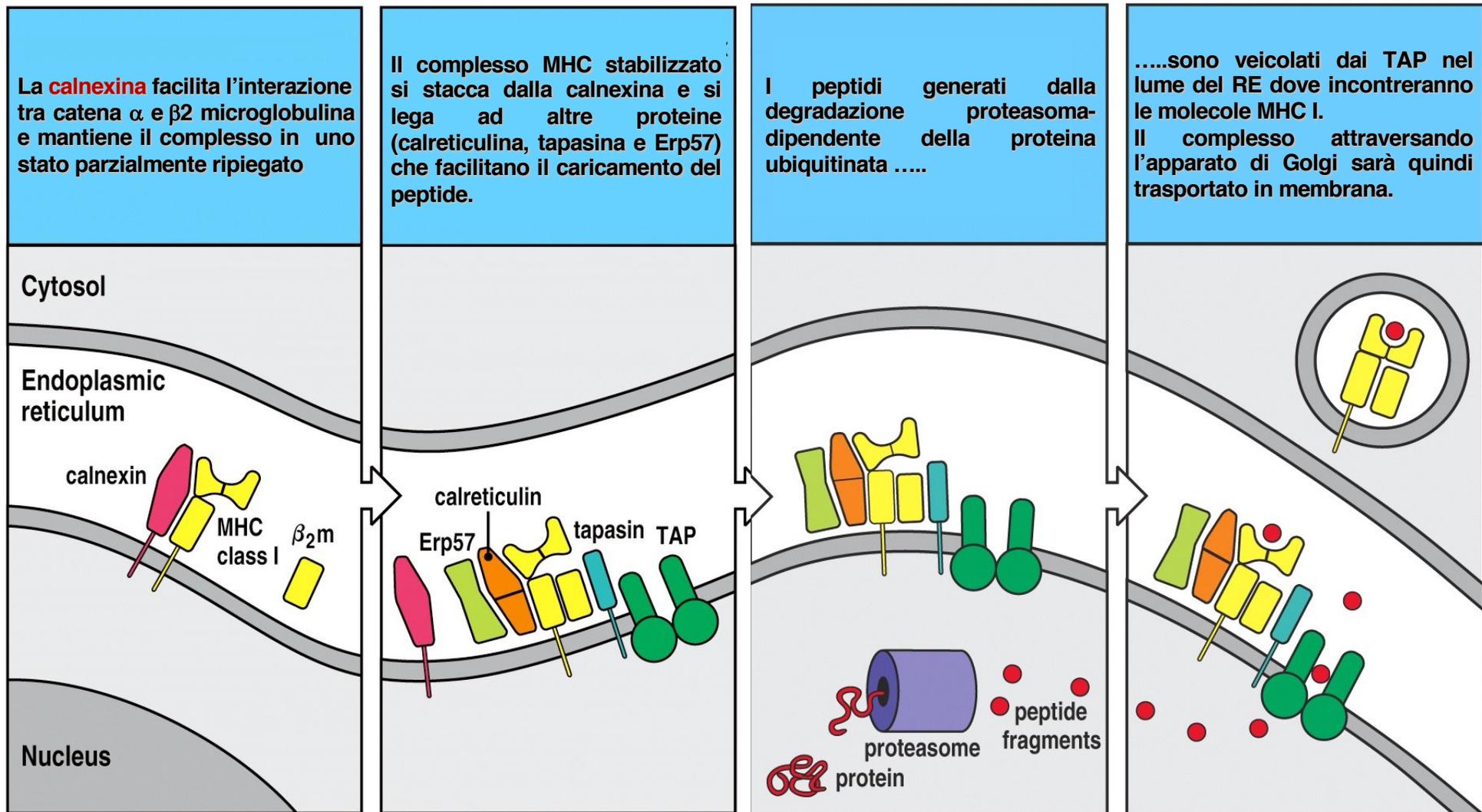
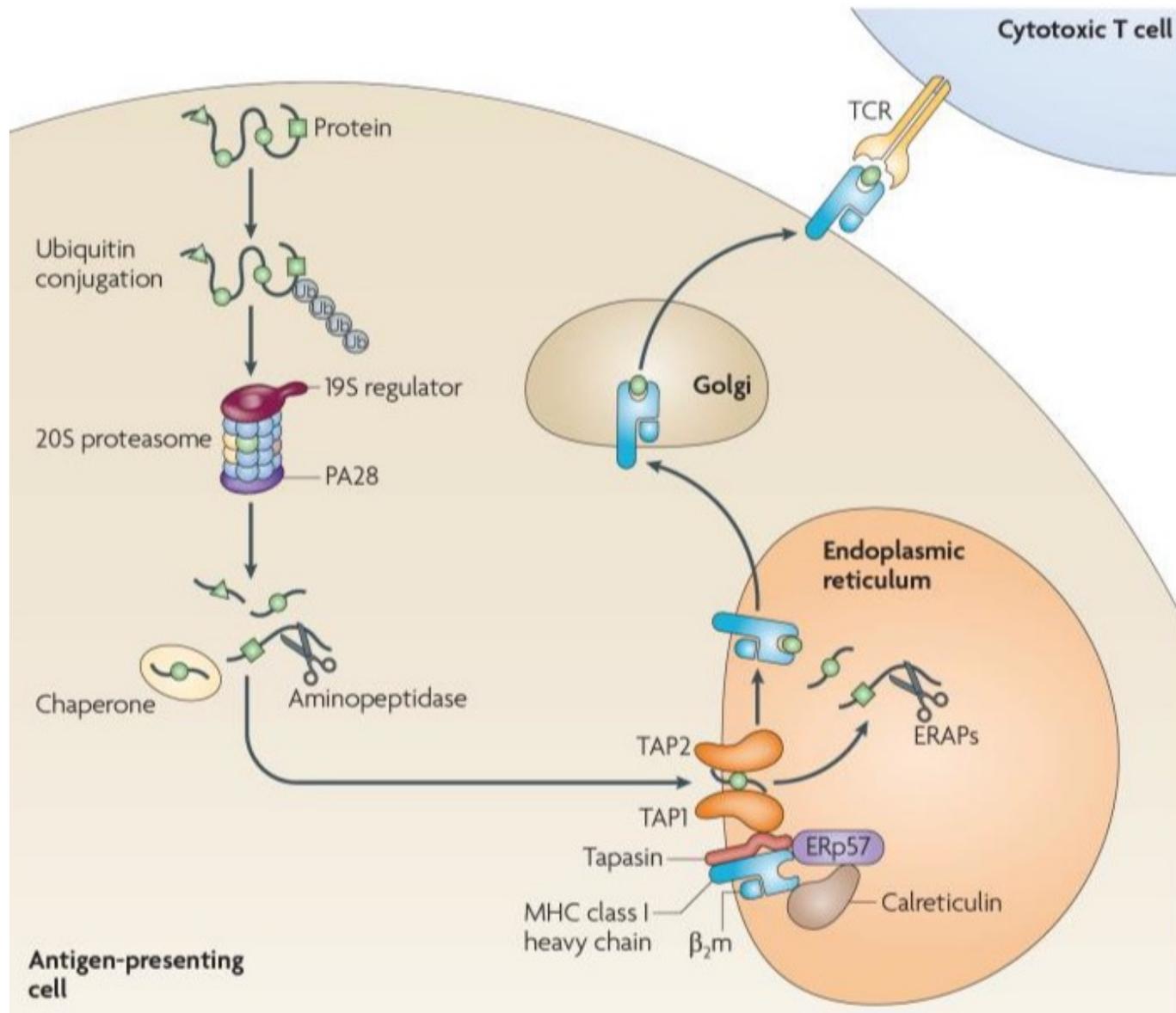


Figure 5-6 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Aminopeptidasi possono agire riducendo la lunghezza del peptide per facilitare il trasporto nel RE

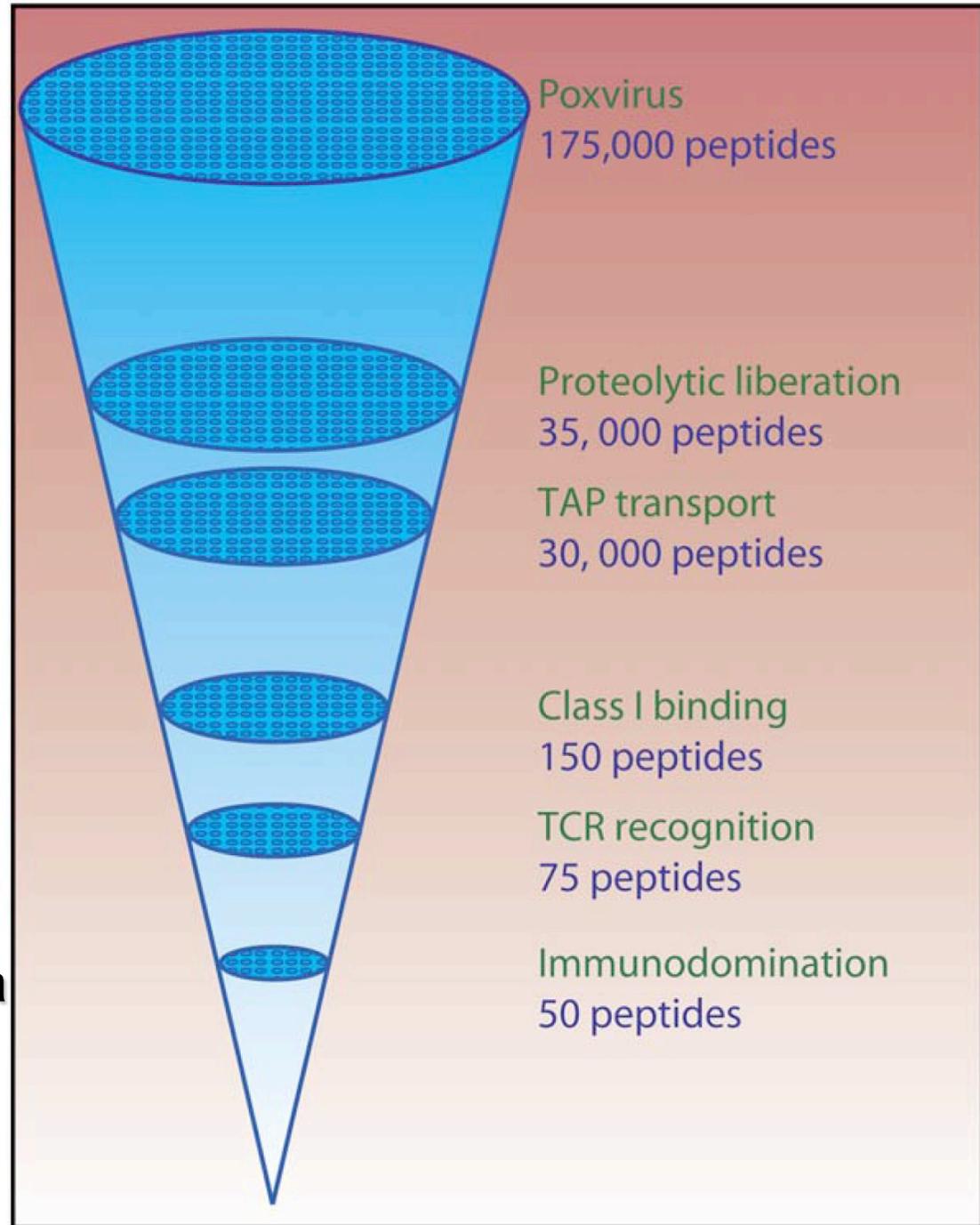


Immunodominanza dei peptidi

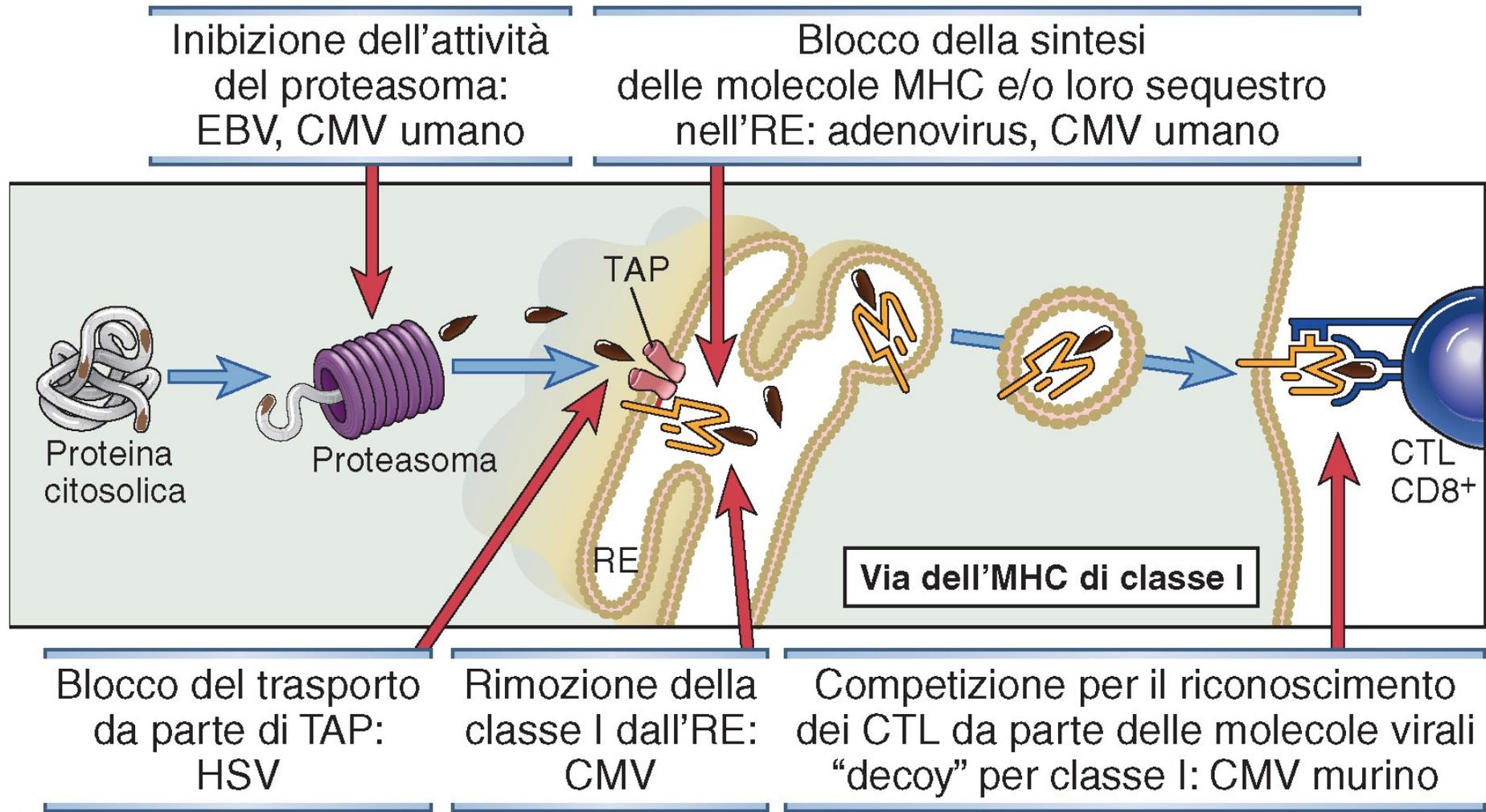
Un intero genoma virale può generare circa 10^5 peptidi



I linfociti T CD8+ rispondono a circa 50 peptidi



Inibizione della presentazione di antigeni endogeni da parte di prodotti virali: le immunoevasine

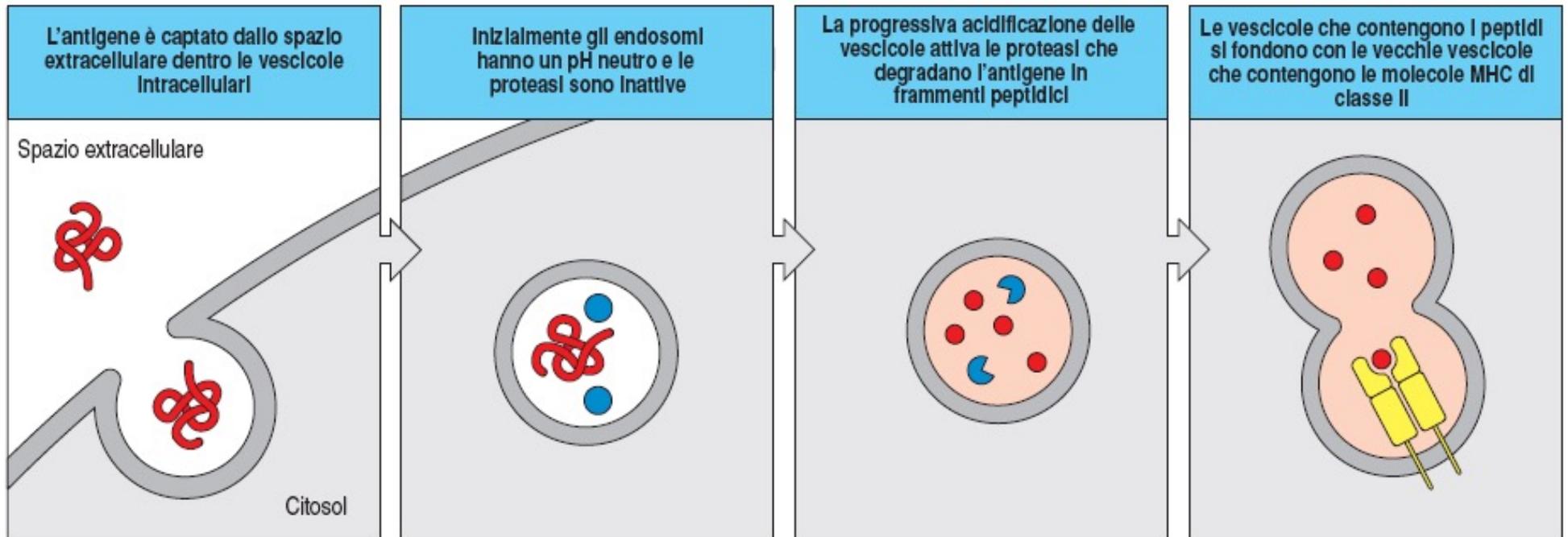


HSV= Virus Herpes Simplex

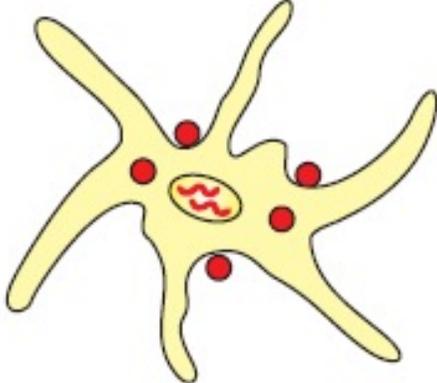
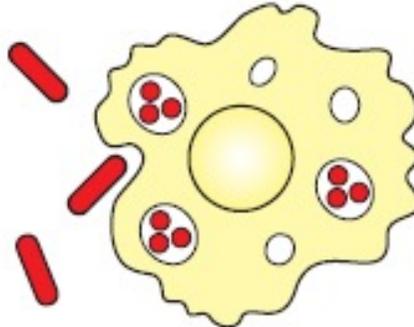
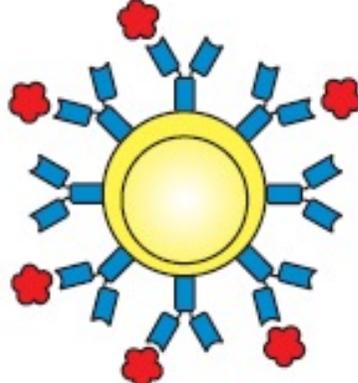
EBV= Virus di Epstein-Barr

CMV= Citomegalovirus

La via di processazione degli antigeni esogeni



Modalità di captazione dell'antigene esogeno da parte delle APC professioniste

	Cellule dendritiche	Macrofagi	Cellule B
			
Cattura dell'antigene	<p>+++ Macropinocitosi e fagocitosi da parte delle cellule dendritiche tessutali</p> <p>Infezione virale</p>	<p>+++ Fagocitosi</p>	<p>++++ Endocitosi clatrina-dipendente</p>

I macrofagi e le cellule dendritiche utilizzano diverse famiglie di recettori per profili molecolari espressi dai patogeni ma non dalle cellule di mammifero

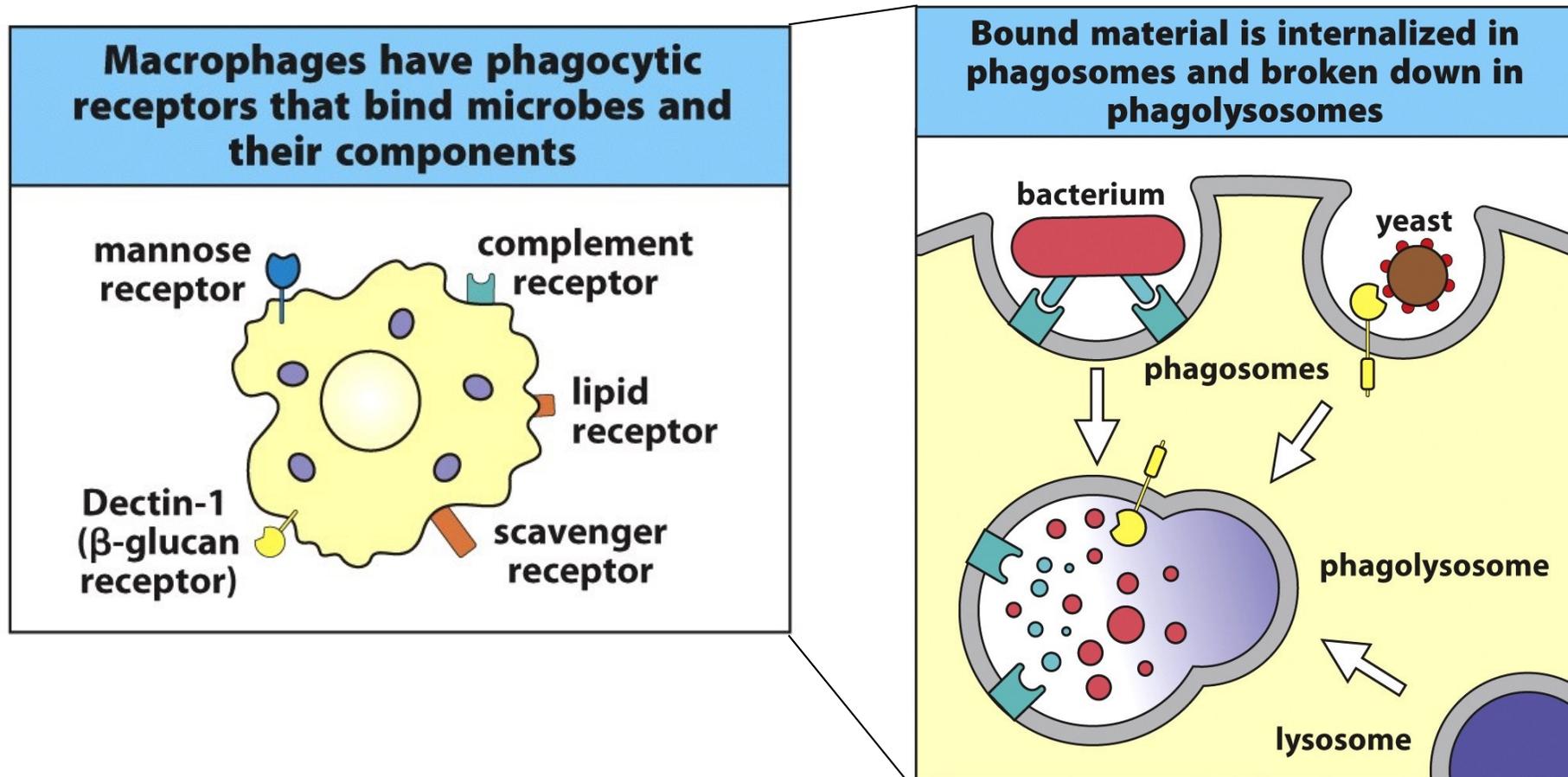
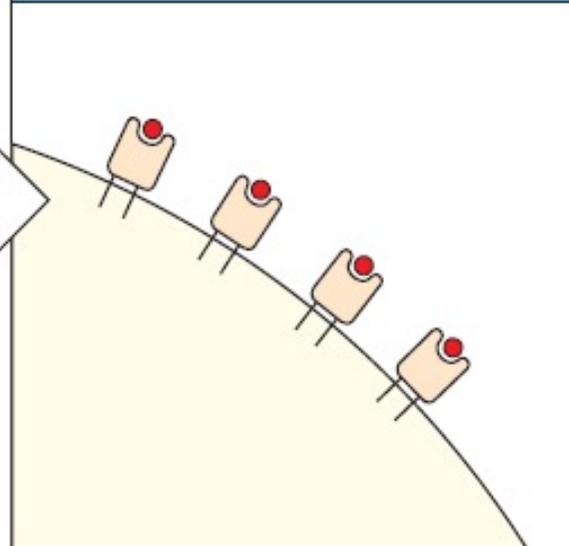
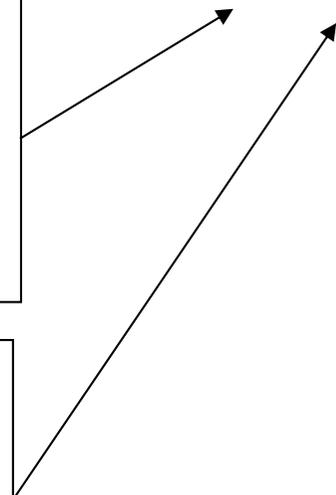
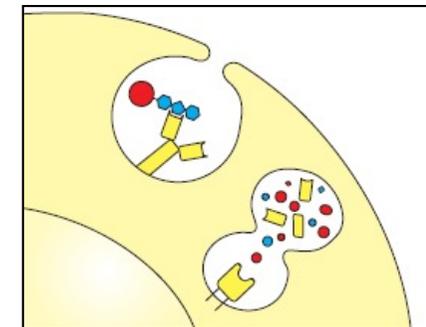
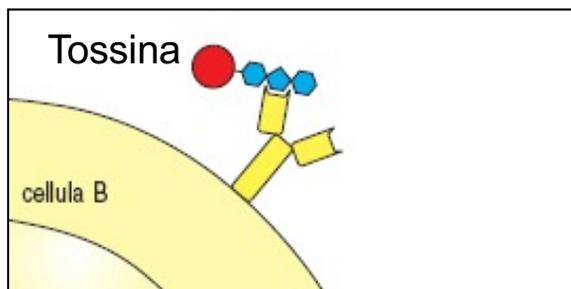
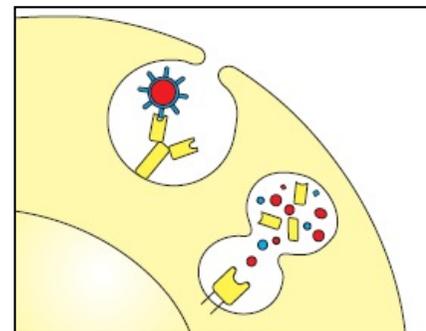
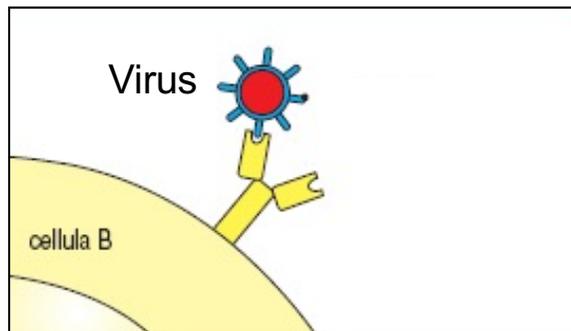
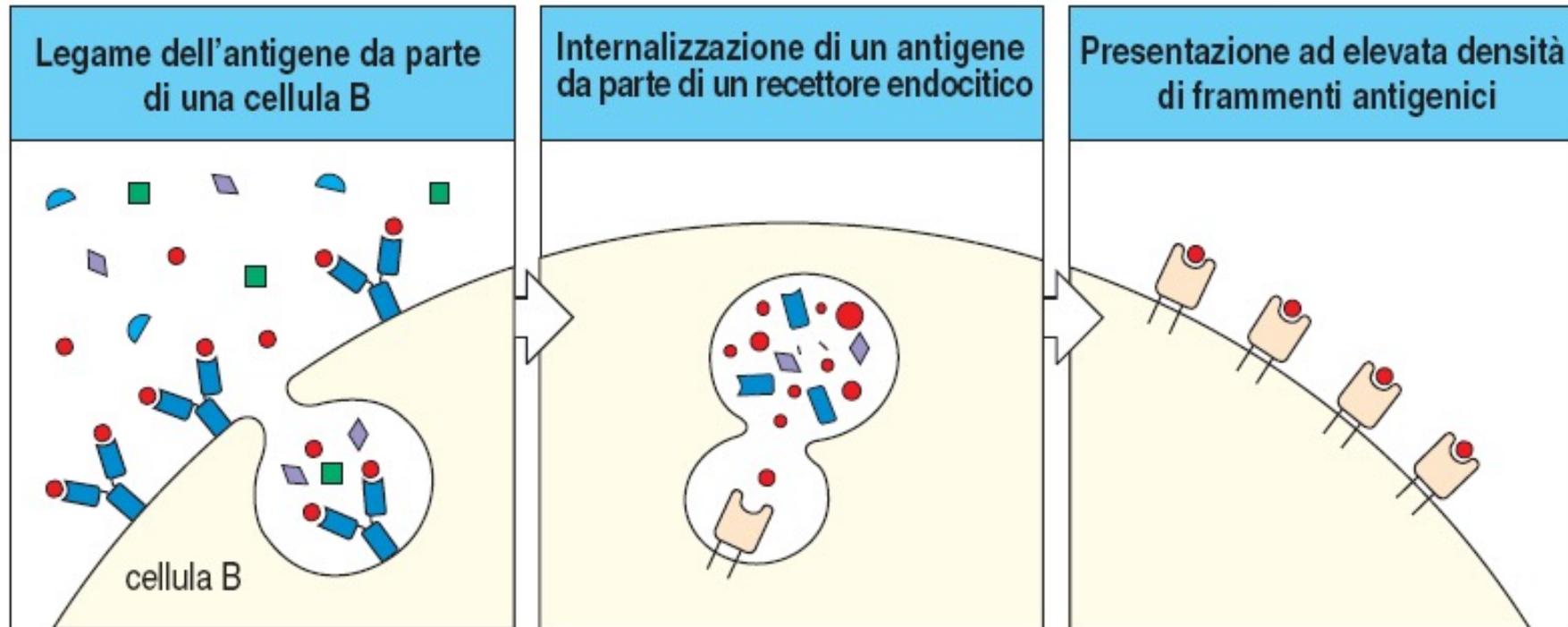
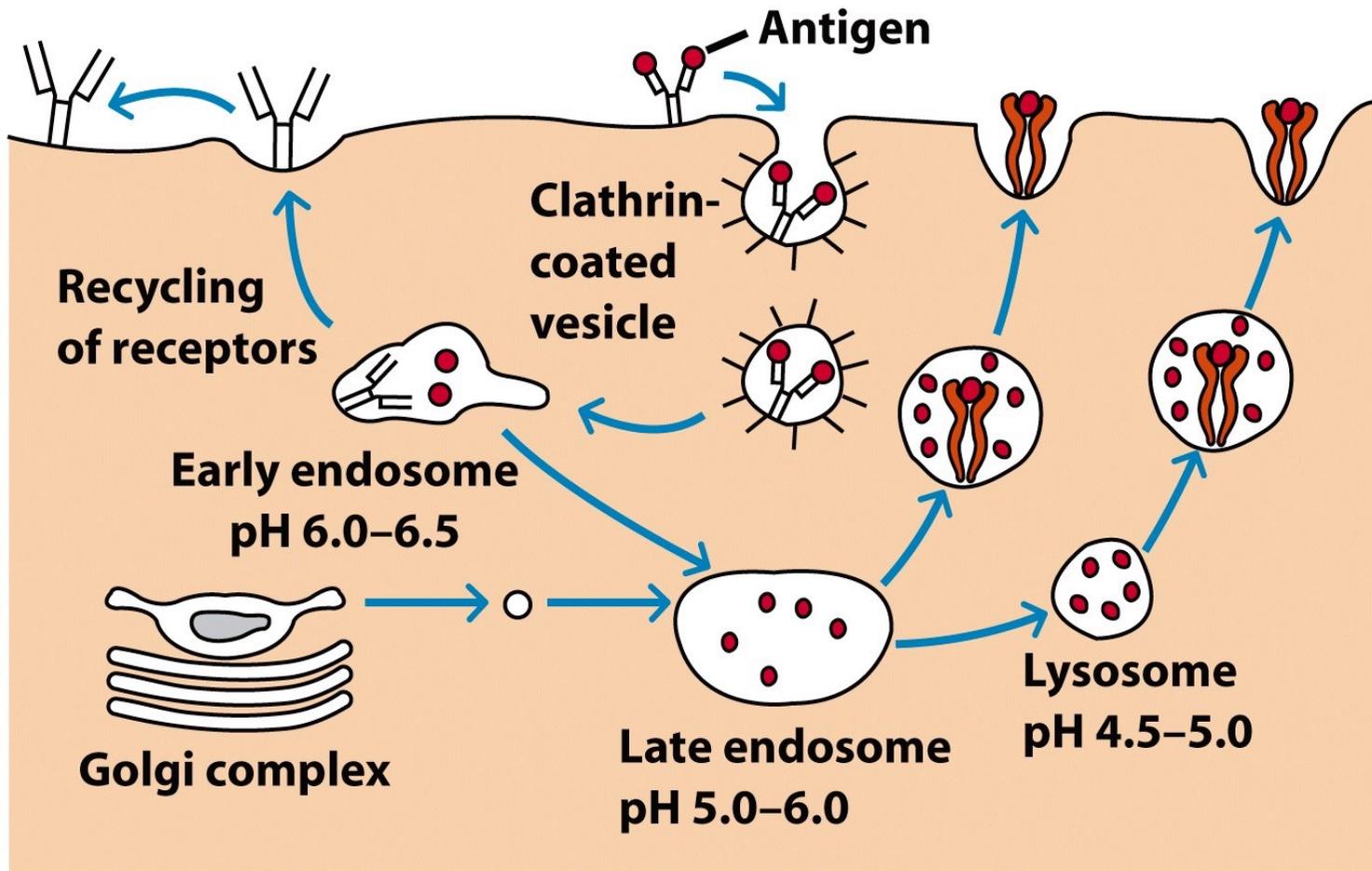


Figure 3.2 part 2 of 2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

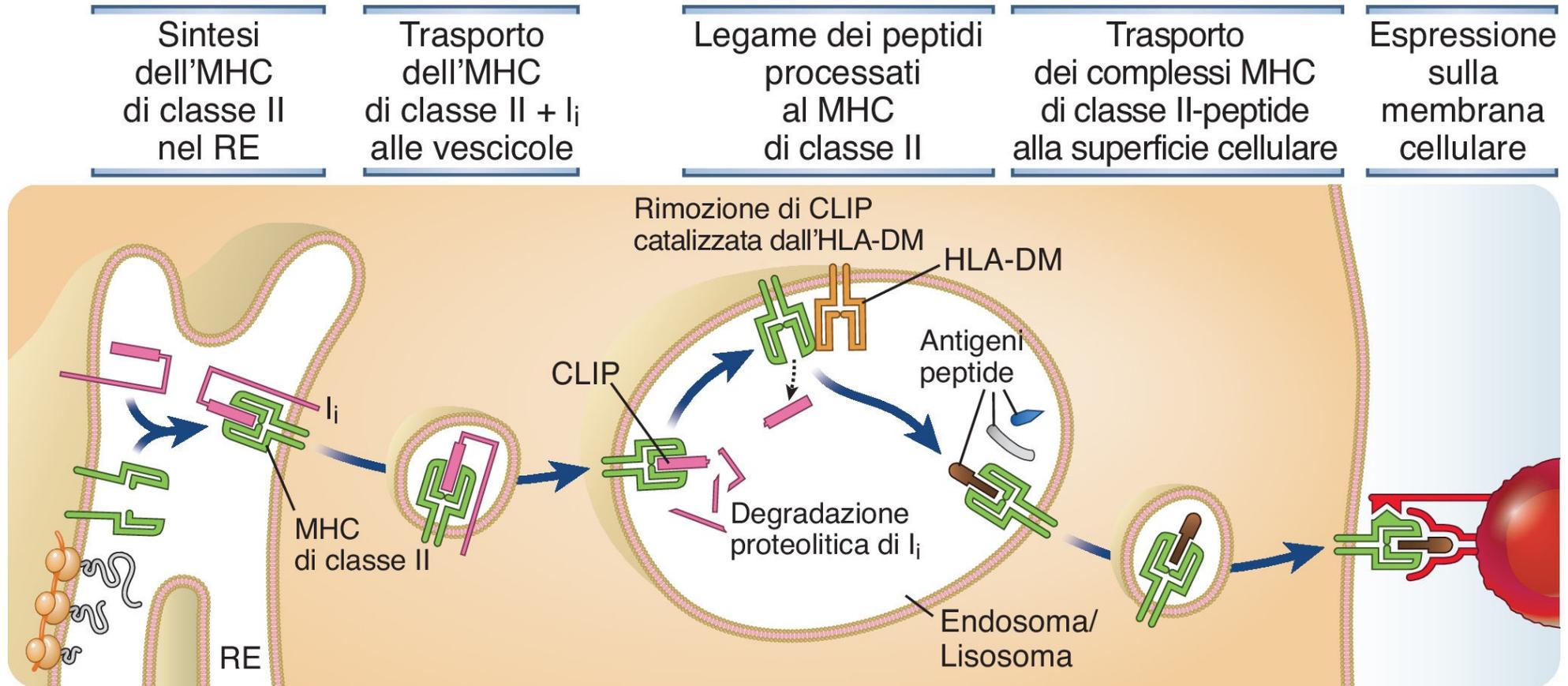
I linfociti B utilizzano il BCR per captare l'antigene



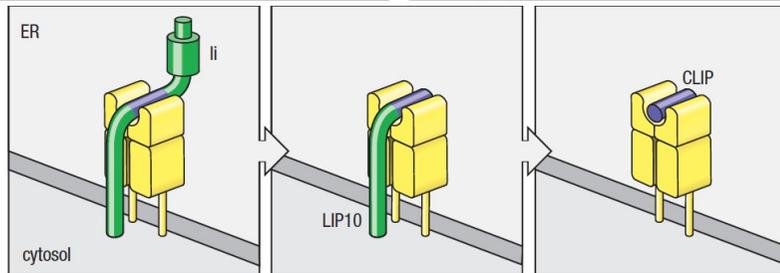
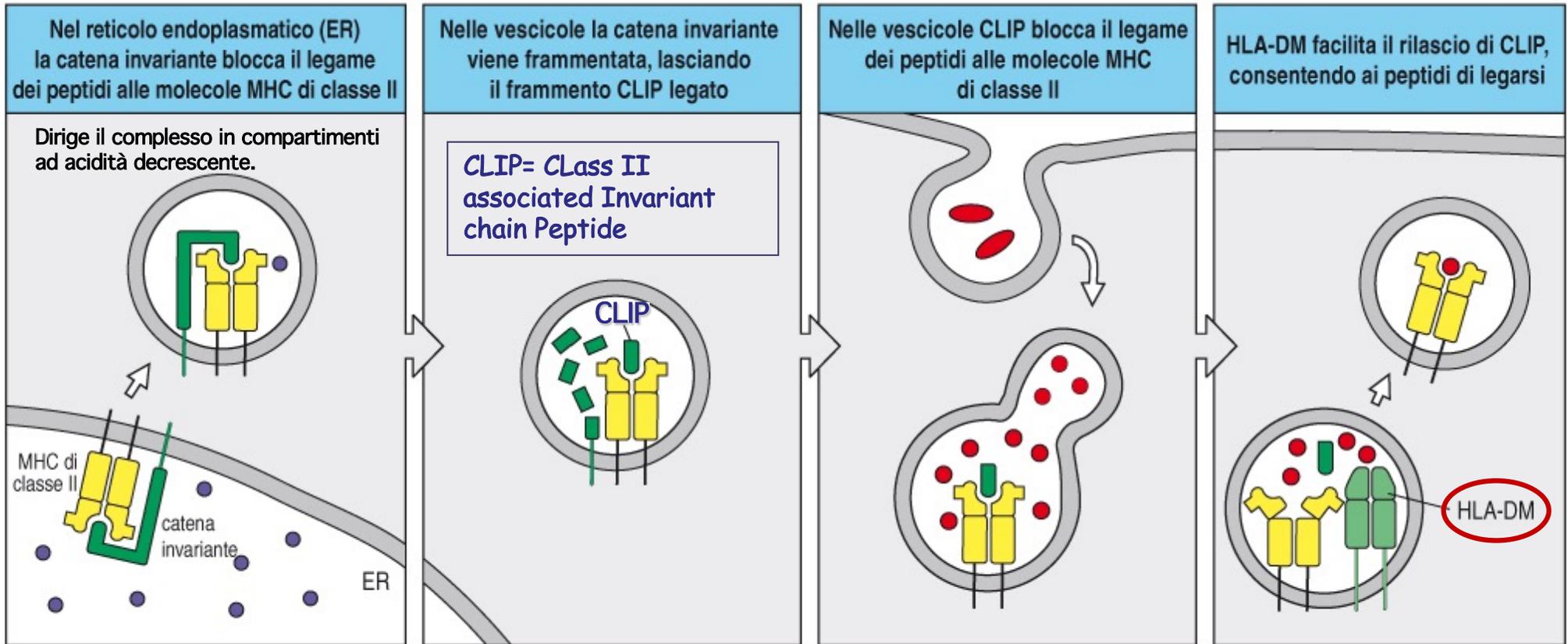
Il materiale endocitato viene trasportato in vescicole a pH decrescente ed incontra le molecole MHC di classe II in un compartimento ricco di enzimi proteolitici



La via di processazione degli antigeni esogeni



La via di processazione degli antigeni esogeni



La catena invariante occupa la tasca delle molecole MHC II

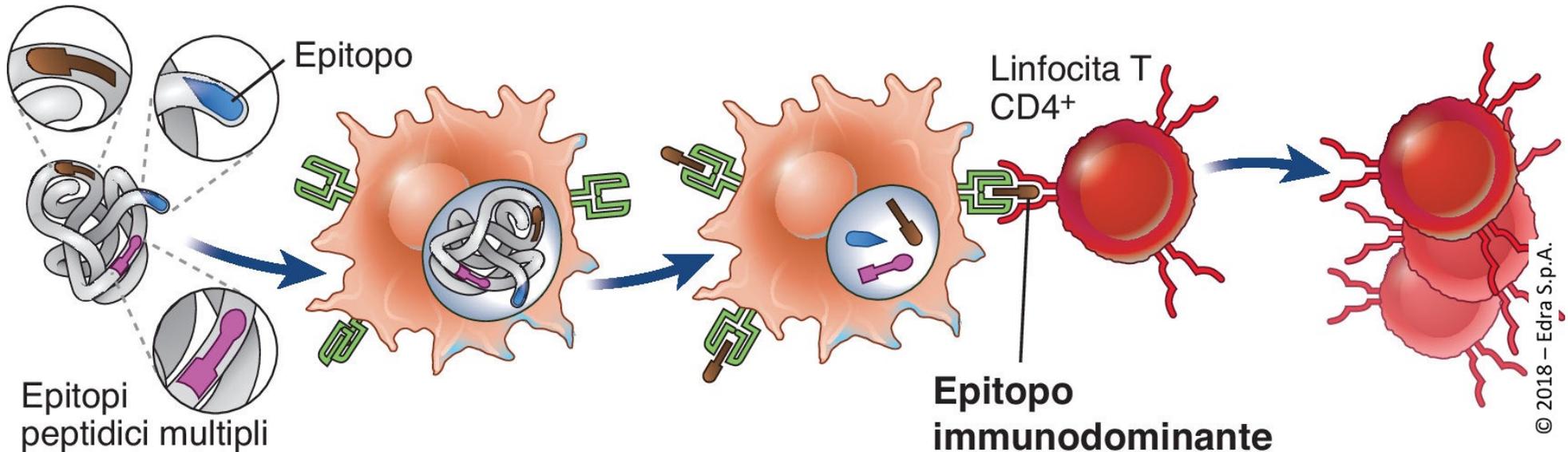
Immunodominanza dei peptidi

Internalizzazione dell'antigene da parte dell'APC

Processazione dell'antigene

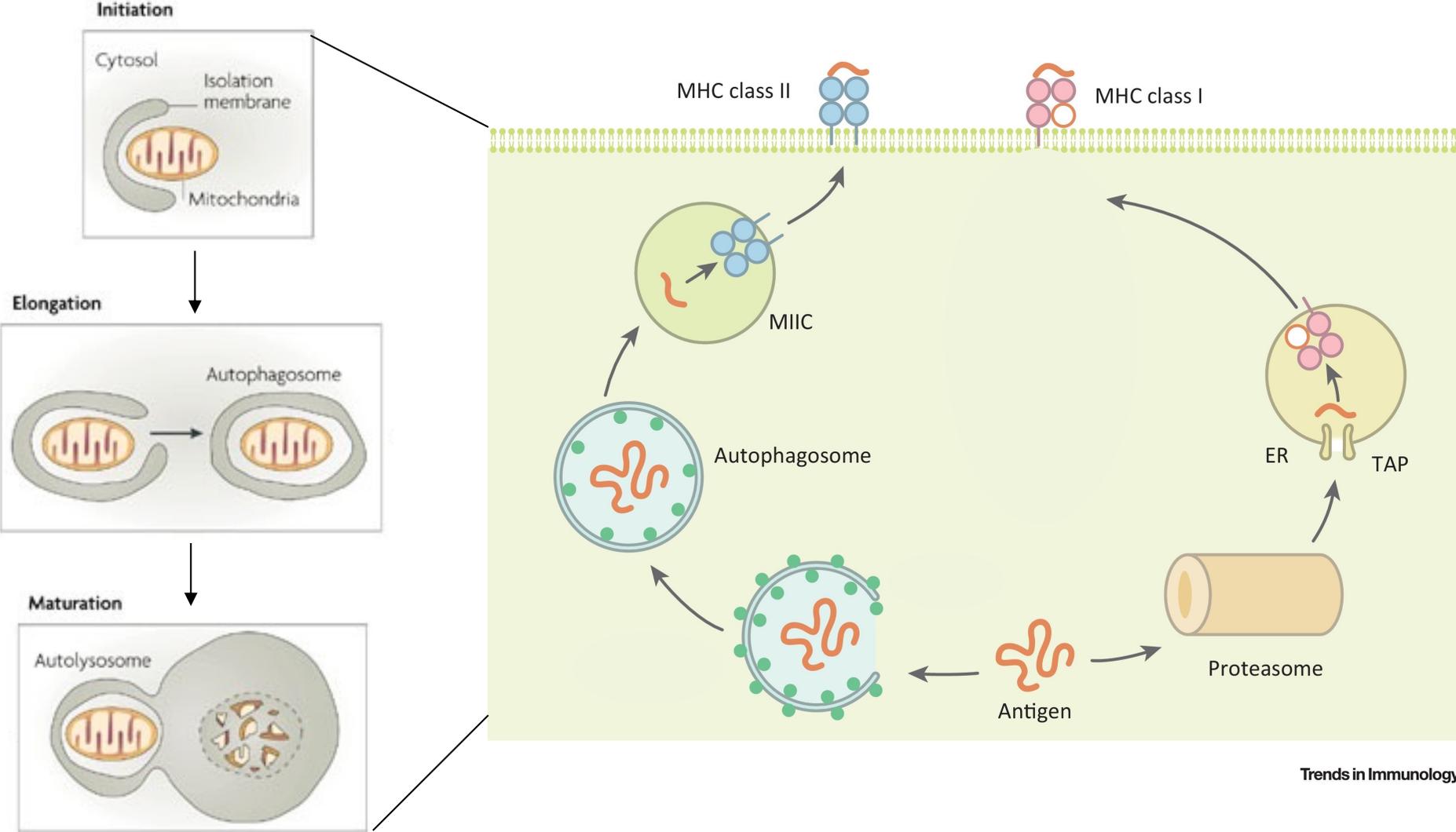
La processazione genera diversi peptidi, uno dei quali può legarsi all'allele di classe II

I linfociti T rispondono all'epitopo immunodominante

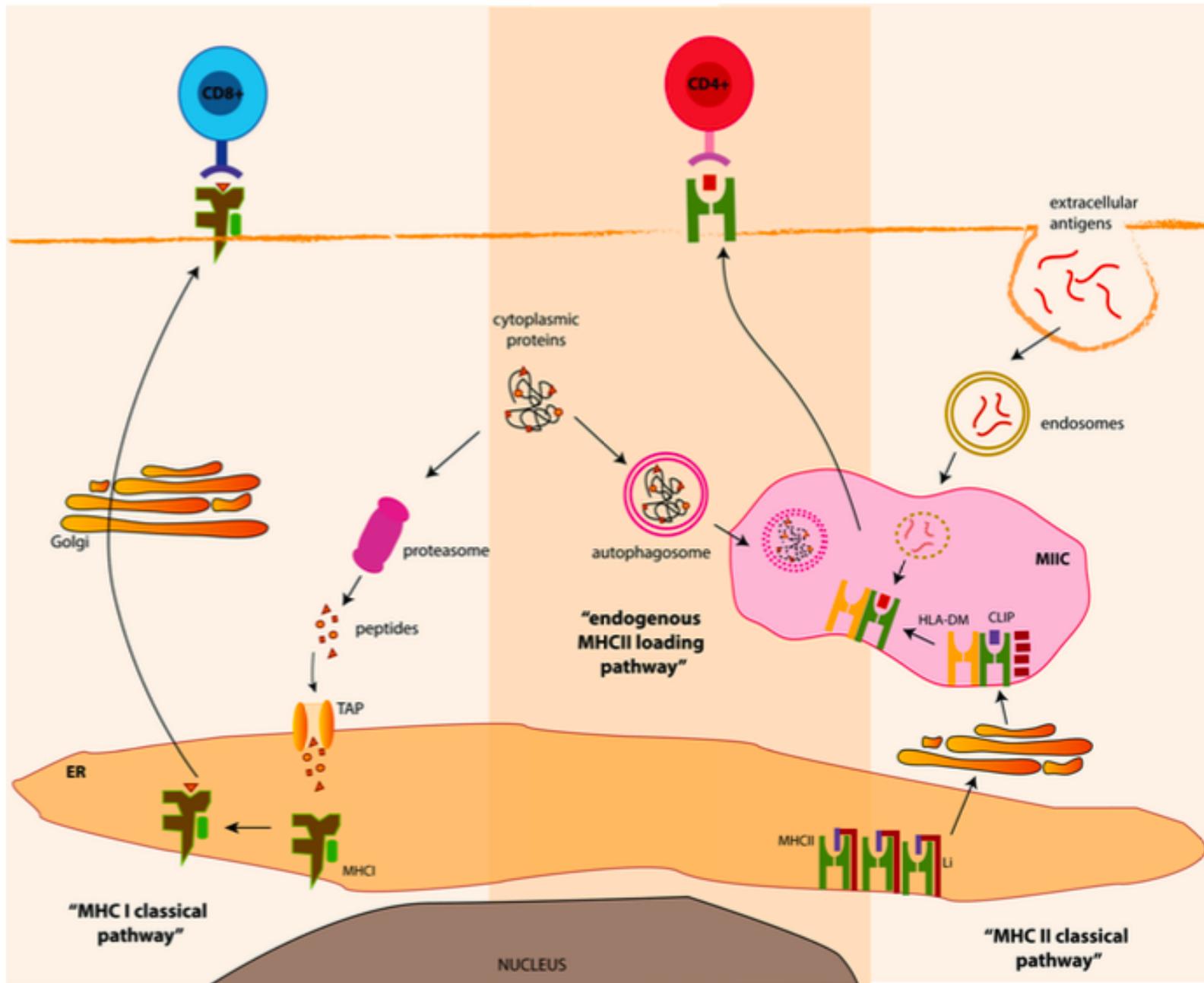


Proteine citoplasmatiche possono essere presentate in associazione a molecole MHC II

→ L'AUTOFAGIA

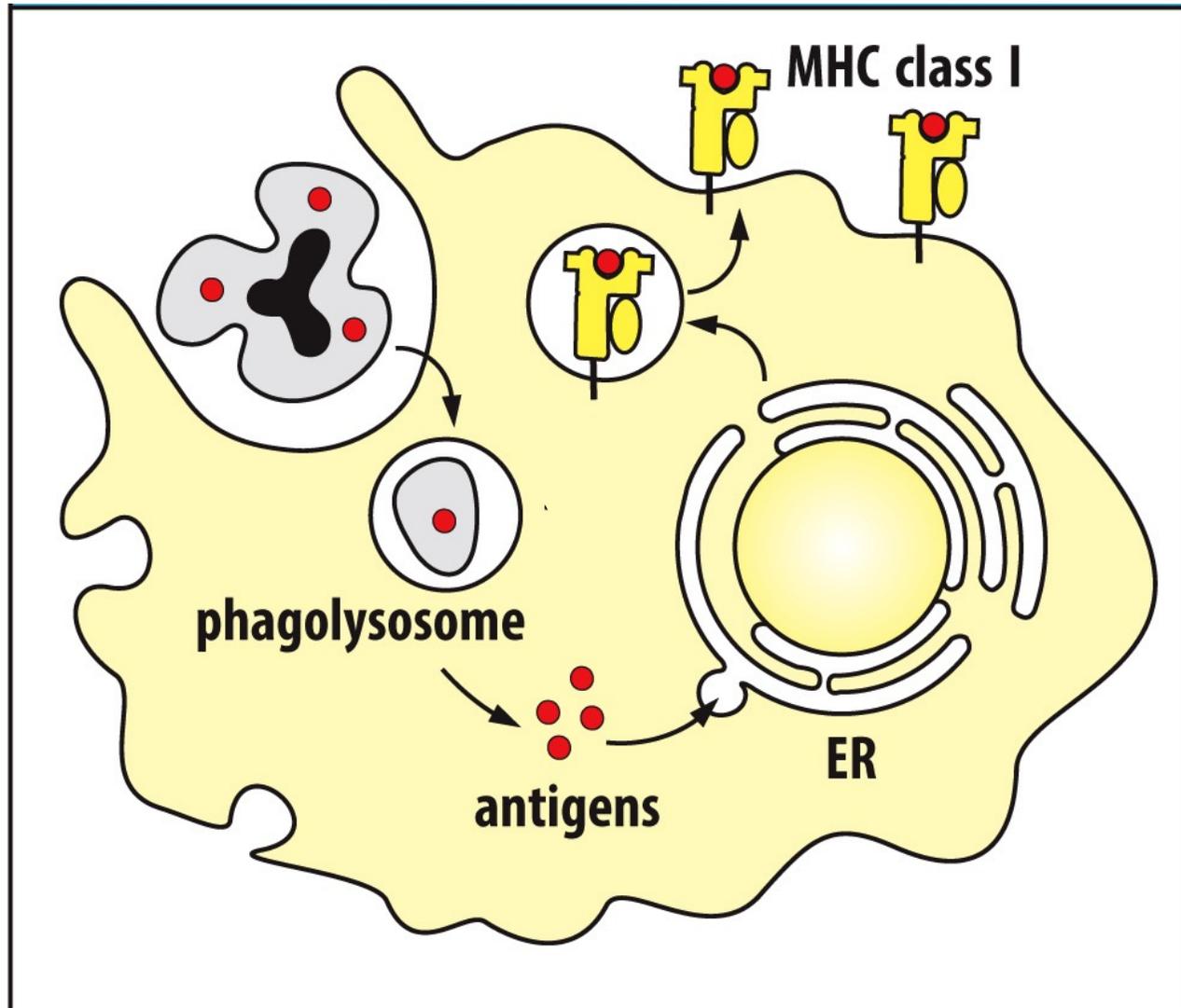


Mediante autofagia anche proteine endogene (self o non self) possono essere presentate in associazione a molecole MHC II



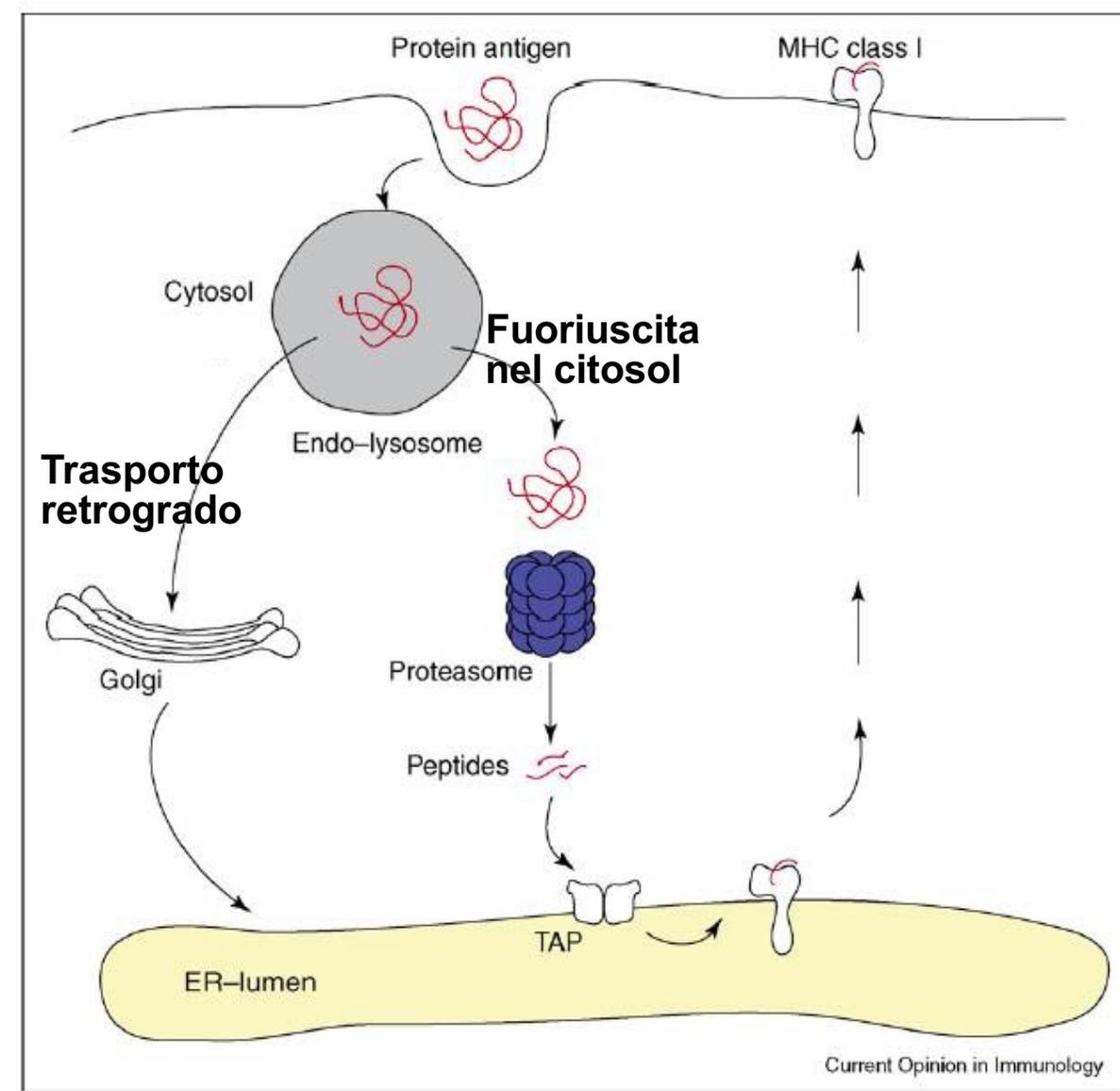
Le cellule dendritiche sono anche capaci di presentare antigeni esogeni in associazione a molecole MHC di classe I e di stimolare i linfociti T CD8+
COME??

CROSS-PRESENTAZIONE o PRESENTAZIONE CROCIATA



MECCANISMI DI CROSS-PRESENTAZIONE:

come un antigene esogeno raggiunge il reticolo endoplasmatico



La cross-presentazione consente la presentazione di antigeni esogeni in associazione a molecole MHC I

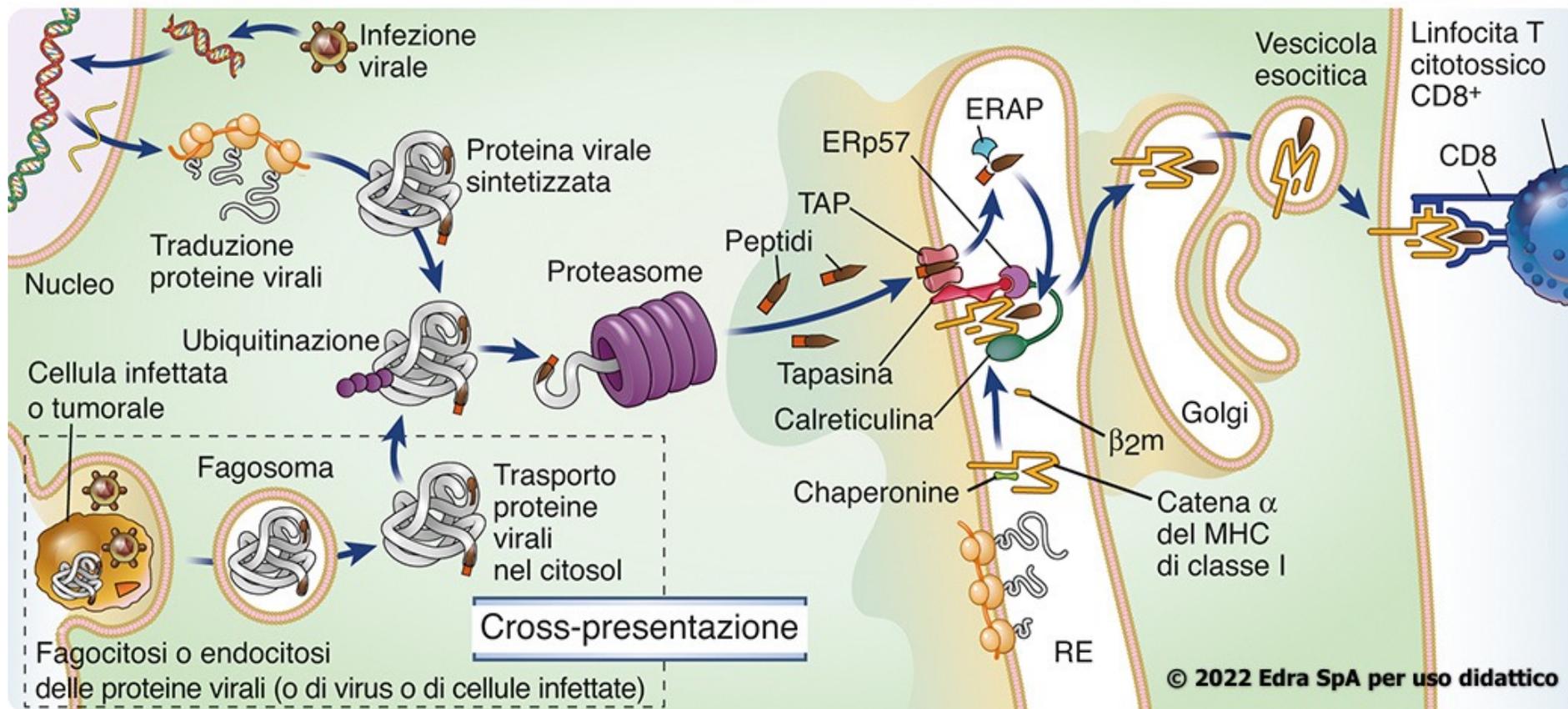
Produzione di proteine o loro trasporto nel citosol

Degradazione proteolitica delle proteine

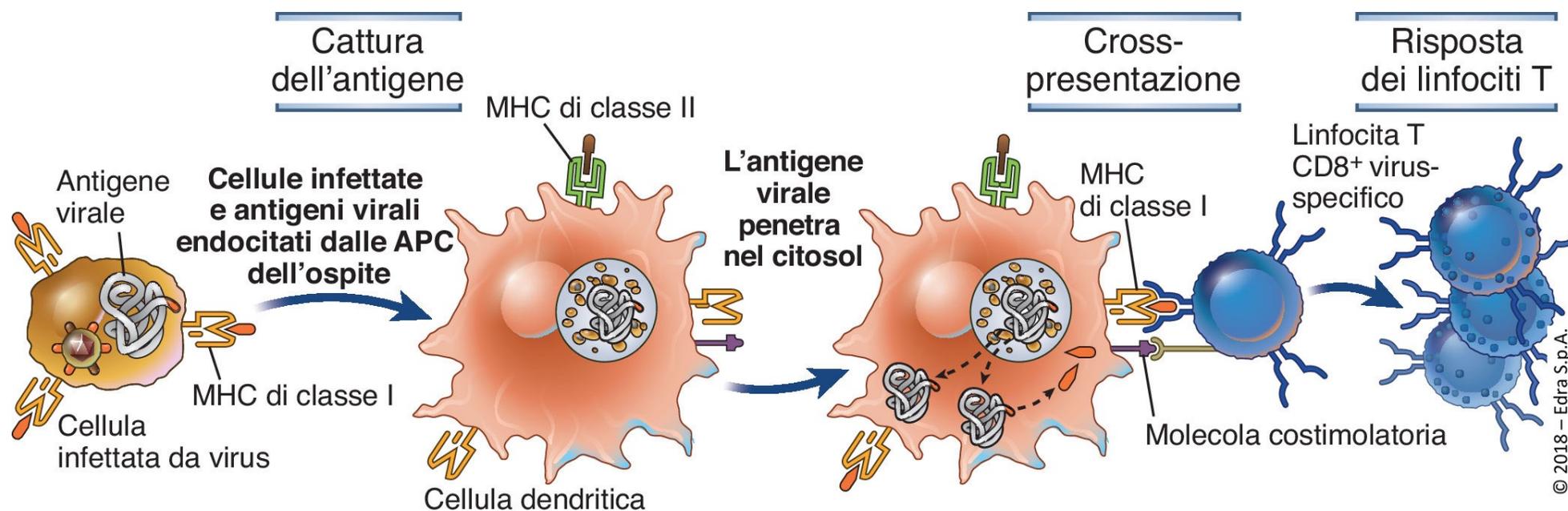
Trasporto dei peptidi dal citosol al RE

Assemblaggio dei complessi peptide-MHC di classe I nel RE

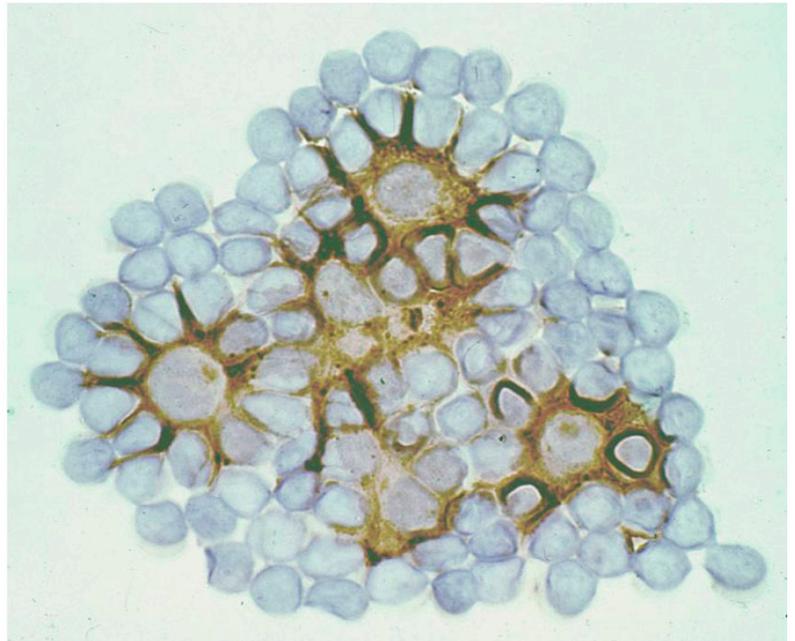
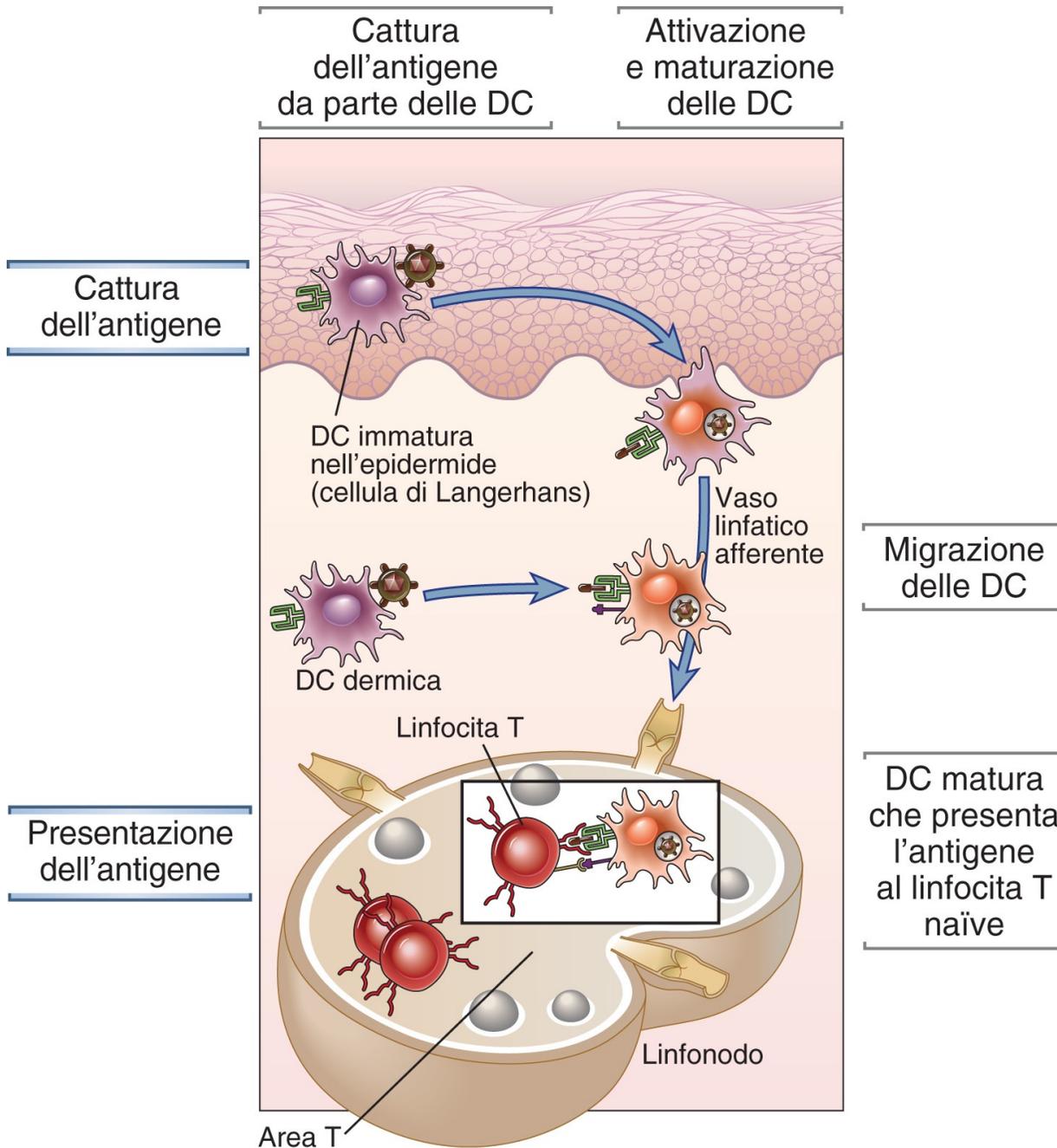
Espressione dei complessi peptide-MHC di classe I sulla membrana



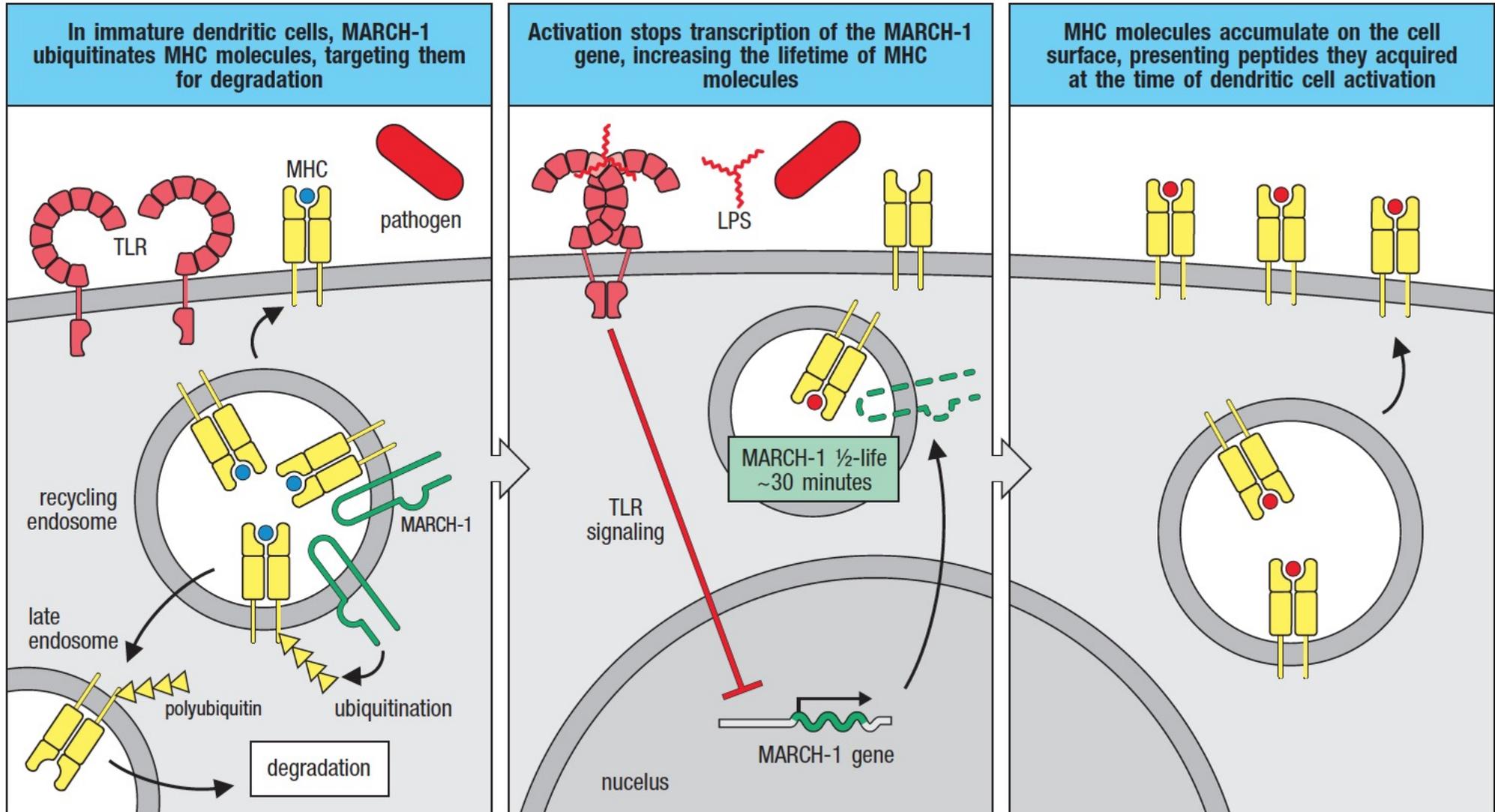
Le cellule dendritiche e la cross-presentazione (antigeni esogeni vengono presentati in associazione a molecole MHC I)



Le cellule dendritiche presentano l'antigene ai linfociti T naive

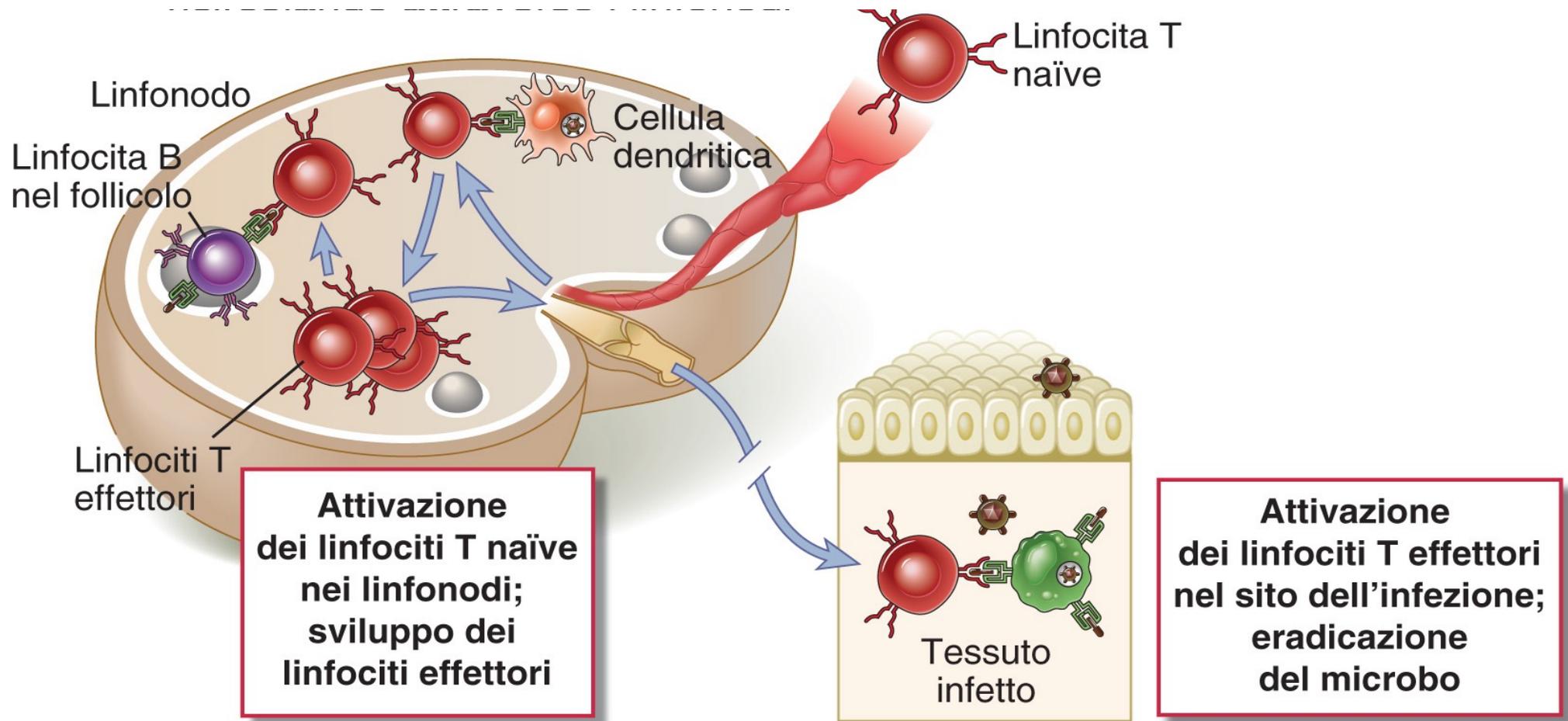


Le molecole MHC di classe II si accumulano nelle DC mature attivate dai patogeni via TLR



La ligasi MARCH-1 regola l'espressione delle molecole MHC

Linfociti B e macrofagi presentano l'antigene ai linfociti T effettori



Le cellule dendritiche presentano l'antigene ai linfociti T **naive**, macrofagi e linfociti B ai linfociti T **effettori**

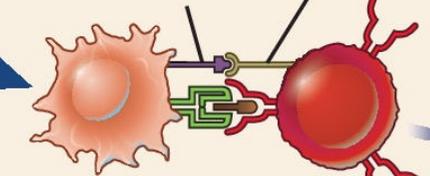
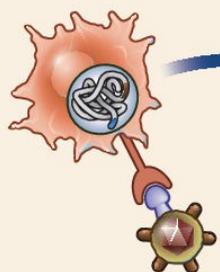
Captazione
dell'antigene

Presentazione
dell'antigene

Risposta

Cellula dendritica

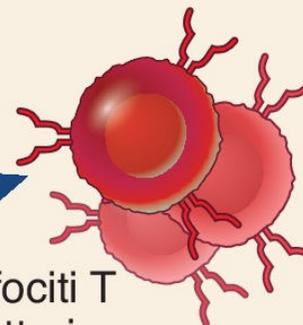
Molecola costimolatoria
(per es. B7) CD28



Cellula
dendritica

Linfocita T
naïve

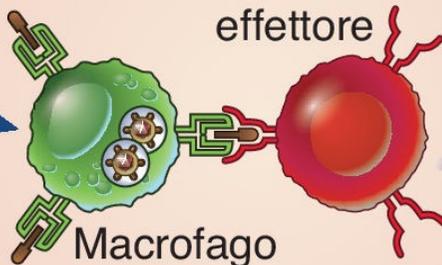
Linfociti T
effettori



**Attivazione
dei linfociti T naïve;
espansione clonale
e differenziazione
in linfociti T effettori**

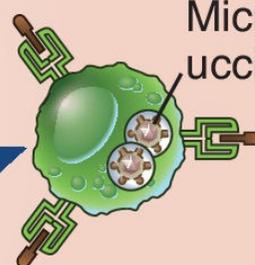
Macrofago

Linfocita T
effettore



Macrofago

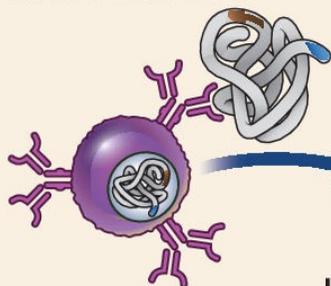
Microbo
ucciso



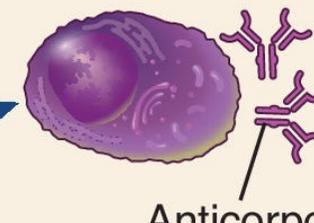
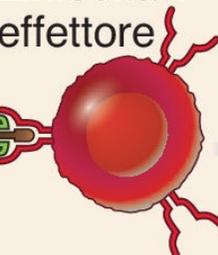
**Risposta
dei linfociti T
effettori: attivazione
macrofagica
(immunità cellulare)**

Linfocita B

Linfocita T
effettore



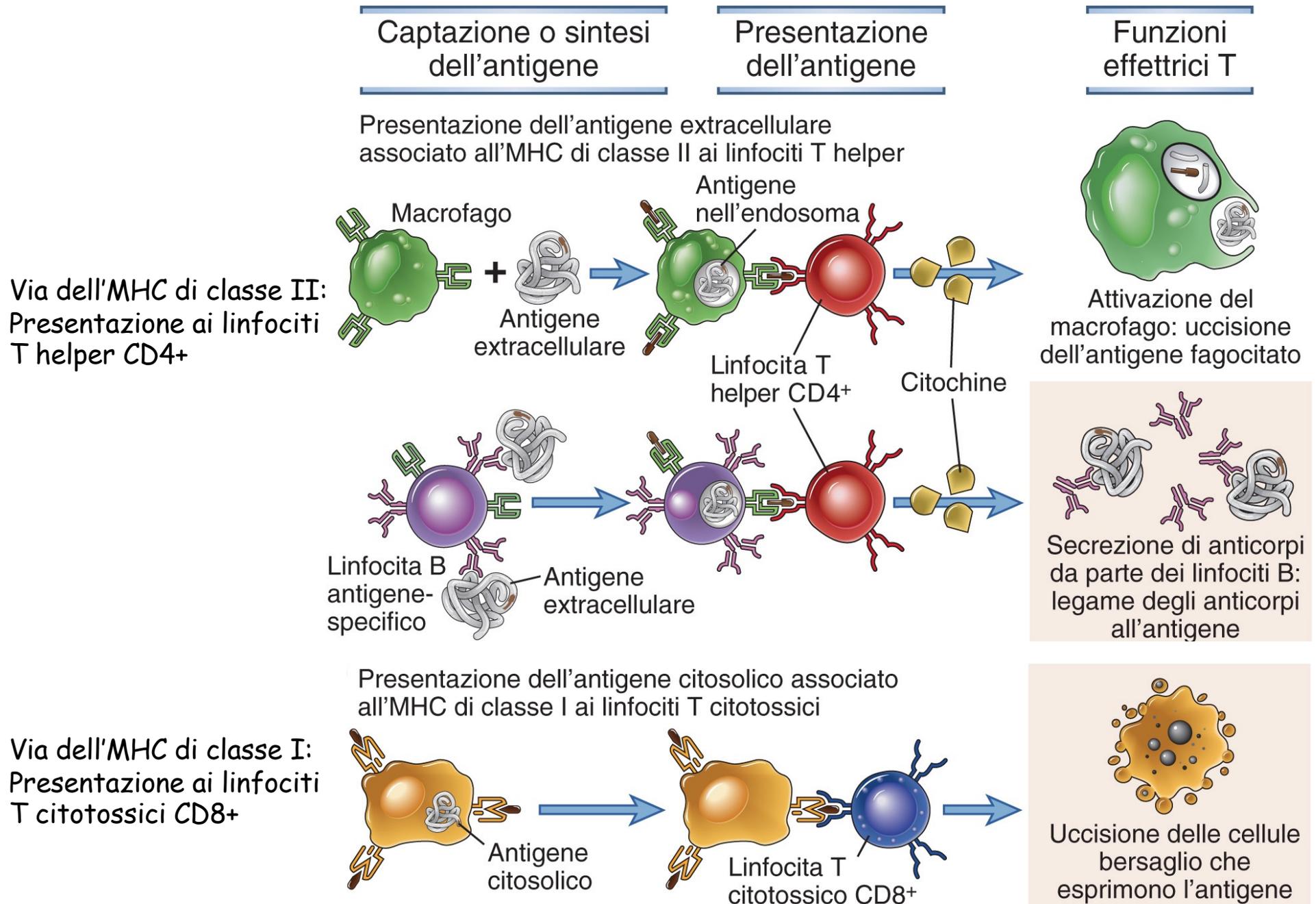
Linfocita B



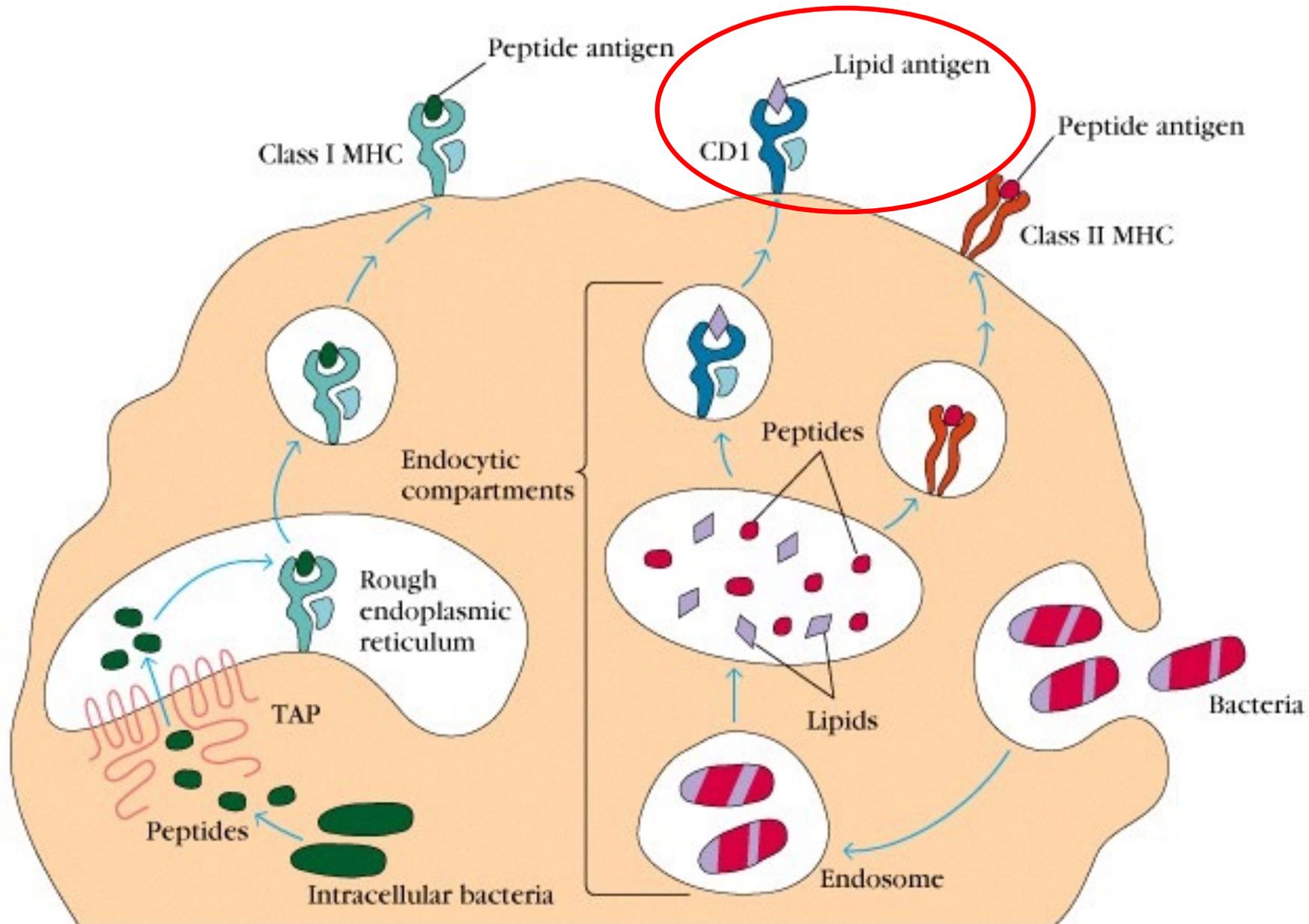
Anticorpo

**Risposta dei linfociti T
effettori: attivazione
del linfocita B
e produzione di anticor
(immunità umorale)**

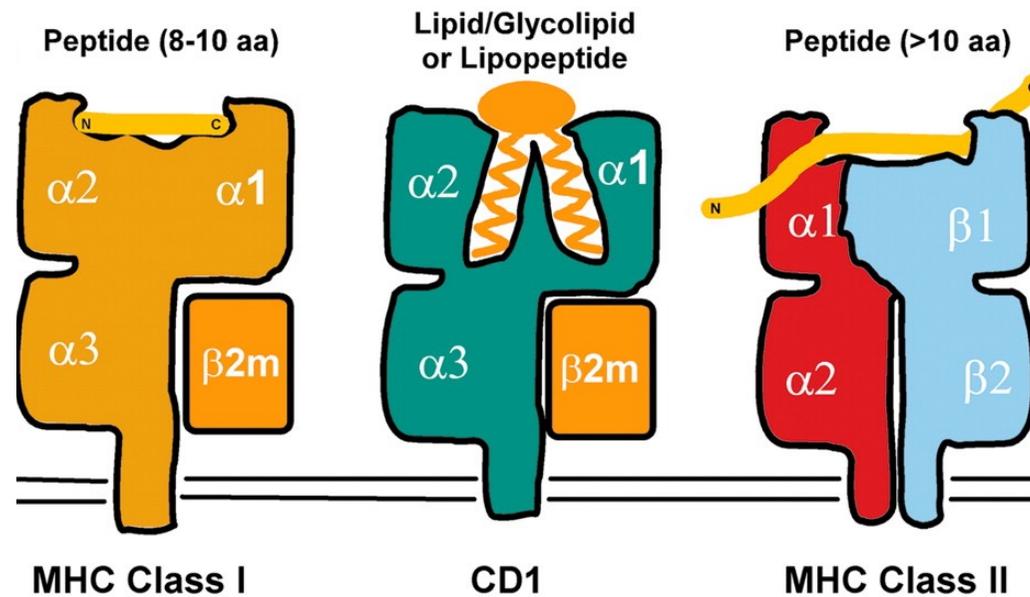
I linfociti T effettori nel sito di infezione riconoscono nuovamente l'antigene: eradicazione dell'infezione



LA PRESENTAZIONE DI ANTIGENI LIPIDICI MEDIANTE MOLECOLE DI CLASSE I NON CANONICHE → CD1



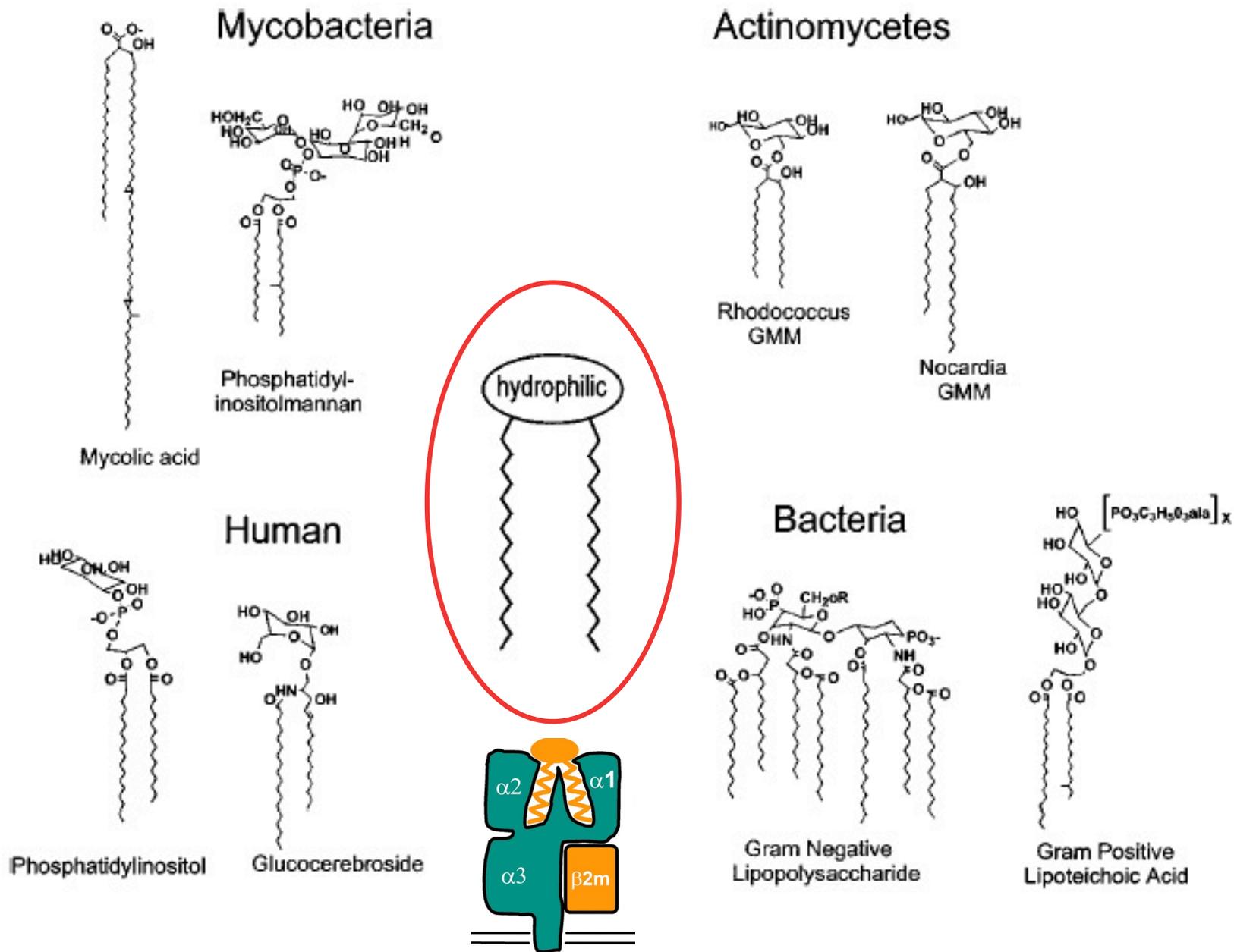
Le molecole CD1 sono simili alle molecole MHC di classe I



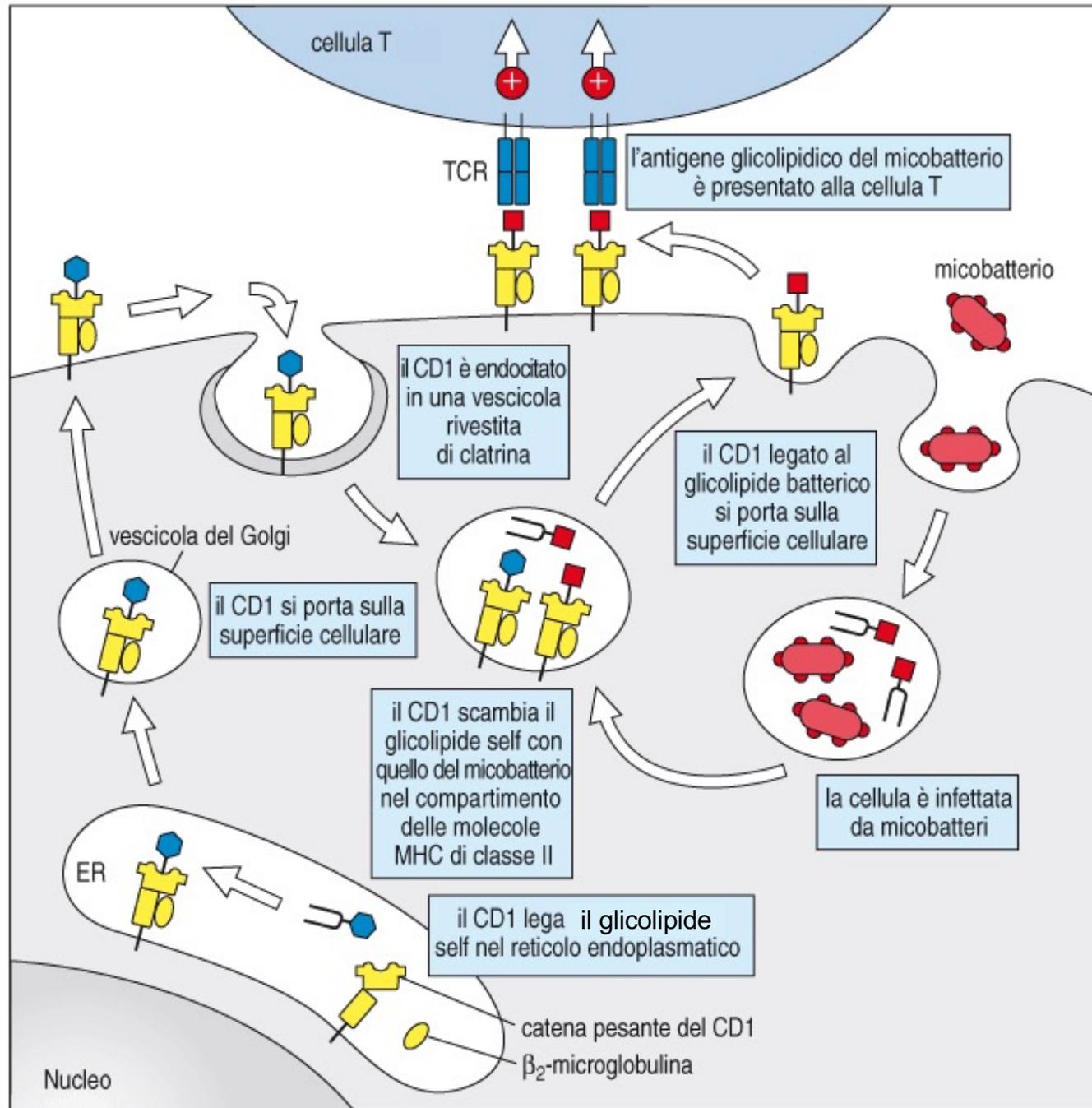
HUMAN CHROMOSOME 1



Le molecole CD1 possono presentare antigeni lipidici self e non self



Presentazione di antigeni lipidici associati a CD1



Le cellule Natural Killer (NK) T

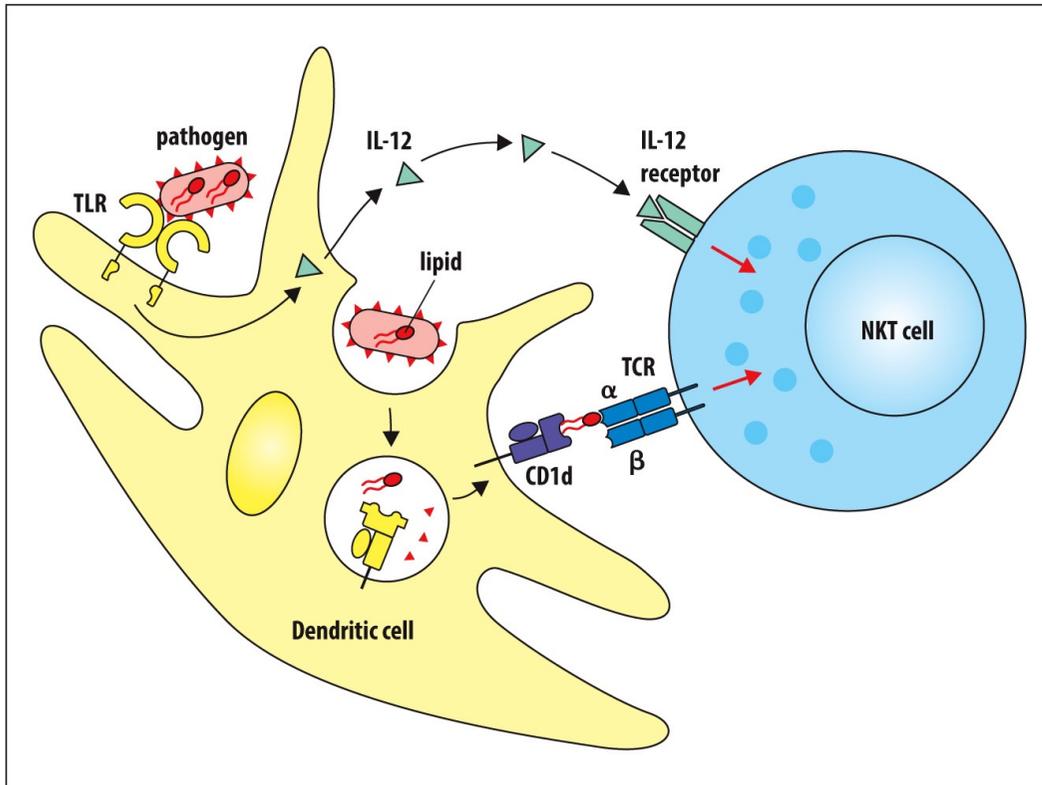
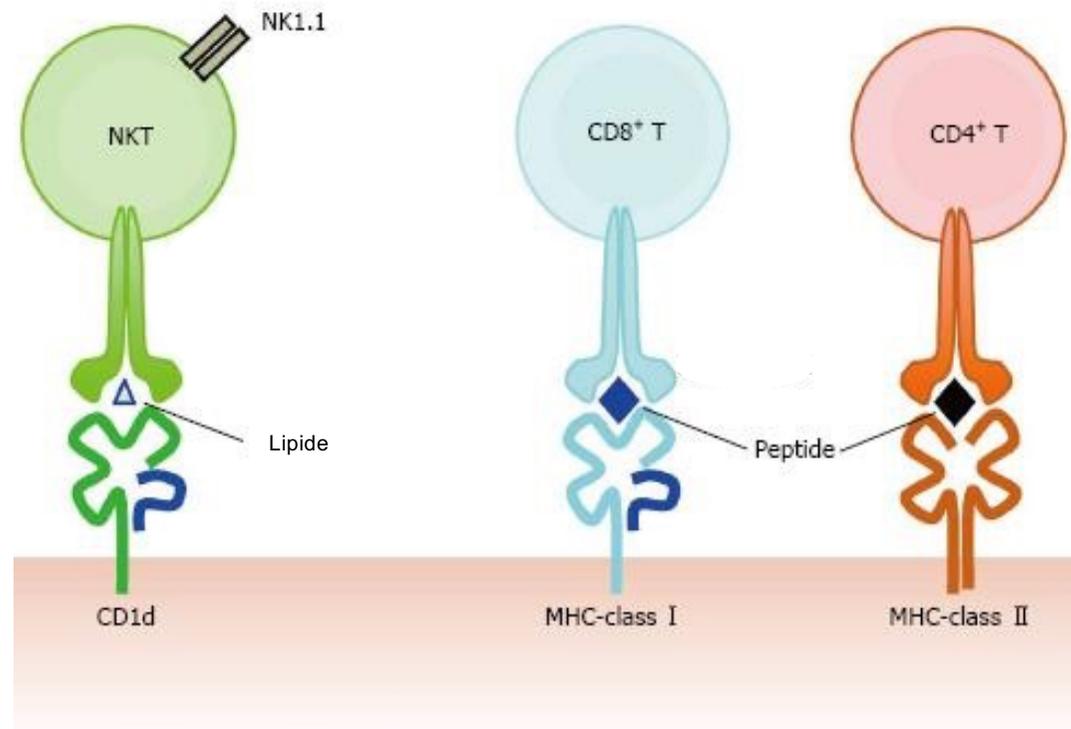


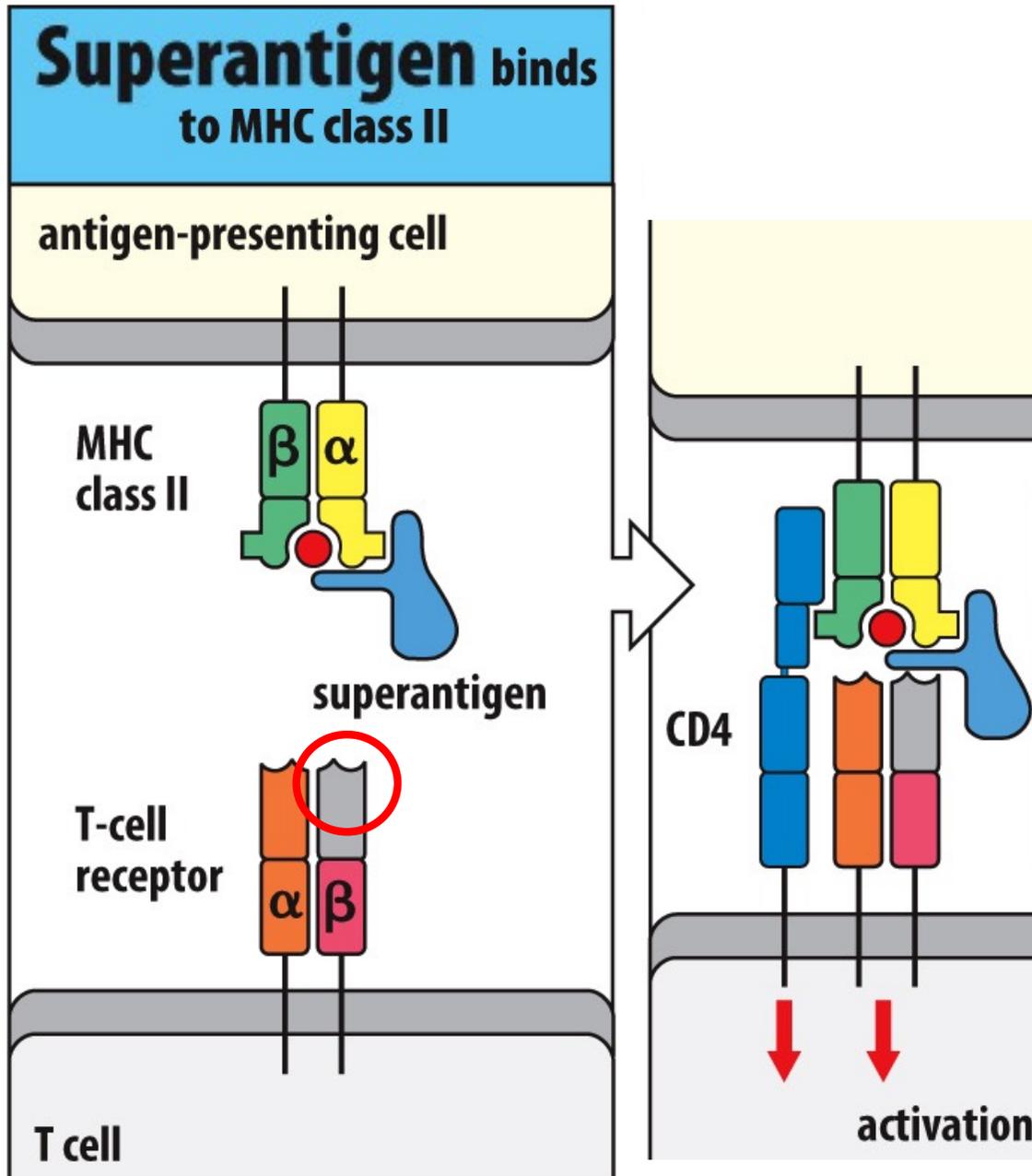
Figure 12.32 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

- ❖ Costituiscono lo 0.1-0.5% of linfociti circolanti
- ❖ Esprimono un TCR invariante: $V\alpha 24-J\alpha 18$ /pochi $V\beta$
- ❖ Riconoscono lipidi ristretti per CD1d
- ❖ DN (CD4-, CD8-), co-esprimono marcatori comuni alle NK (CD56)
- ❖ Svolgono funzioni immunoregatorie (potenziano la risposta effettrice dei linfociti B, delle cellule NK e dei CTL)

Le diverse vie di presentazione dell'antigene



I superantigeni !



- Non necessitano di processazione

- Legano molecole MHC II: il sito di legame è all'esterno della tasca per il peptide

- Cross-legano le regioni ipervariabili di $V\beta$ del TCR attivando i linfociti T CD4

- Inducono una massiccia produzione di citochine



Le risposte che inducono sono più utili per i patogeni che per l'ospite