

**Codice OPIS 2025-26**

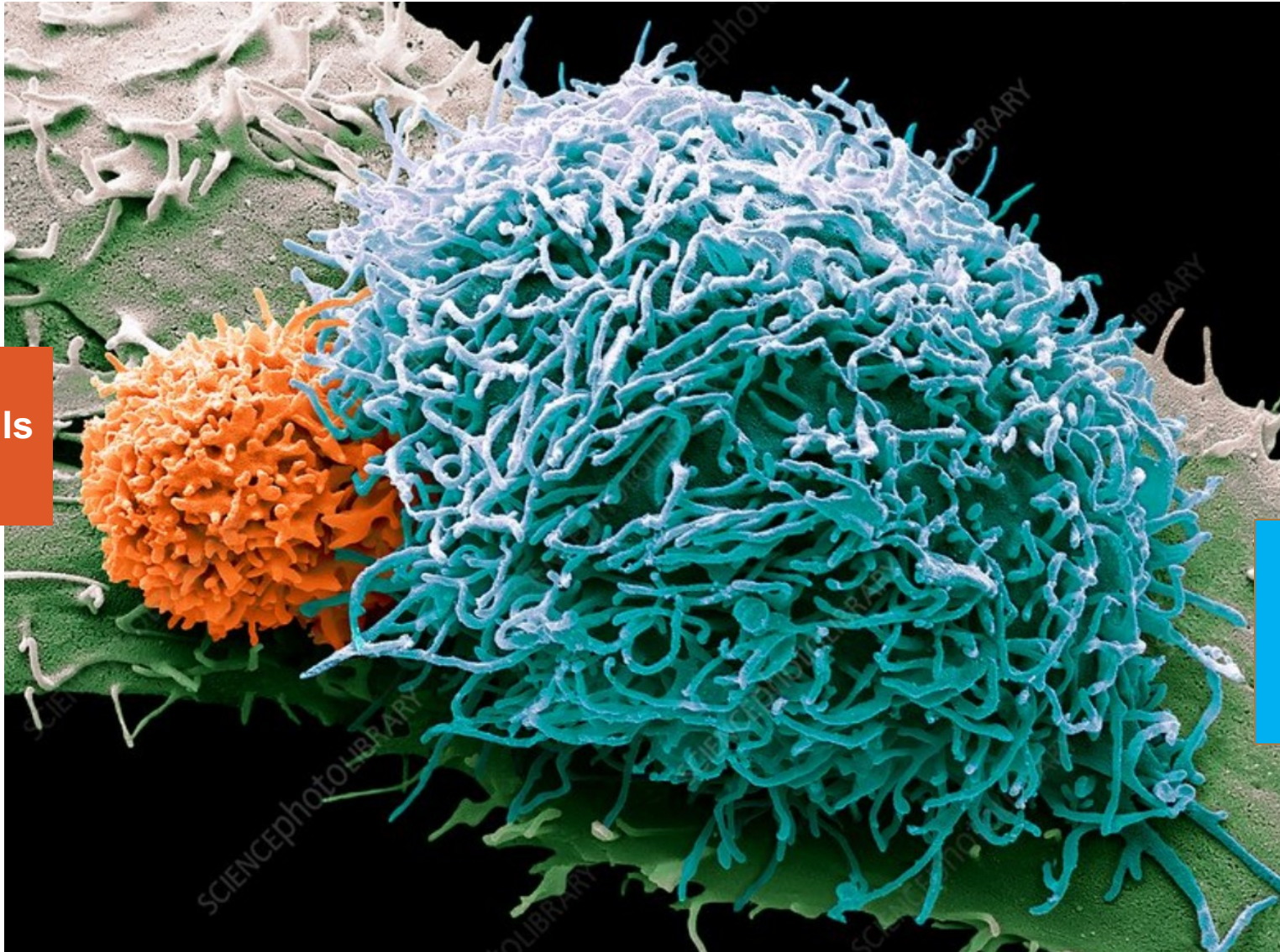
**KFFIQ8DY**

**MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI  
DELLA RISPOSTA IMMUNE (1047783)**

**SCIENZE BIOLOGICHE (30857)**

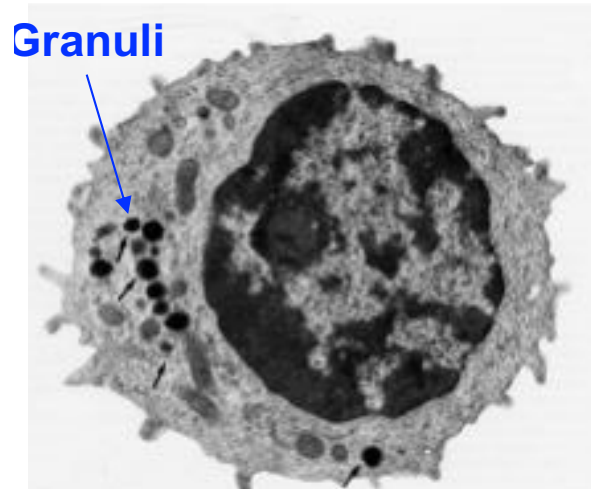
# Le cellule Natural Killer (NK cells)

NK cells



Tumor  
cells

## Grandi linfociti granulari



**CD16+ CD56+ TCR/CD3-**

# Cellule Natural Killer (NK)

Cellule linfoidi innate (ILC1)

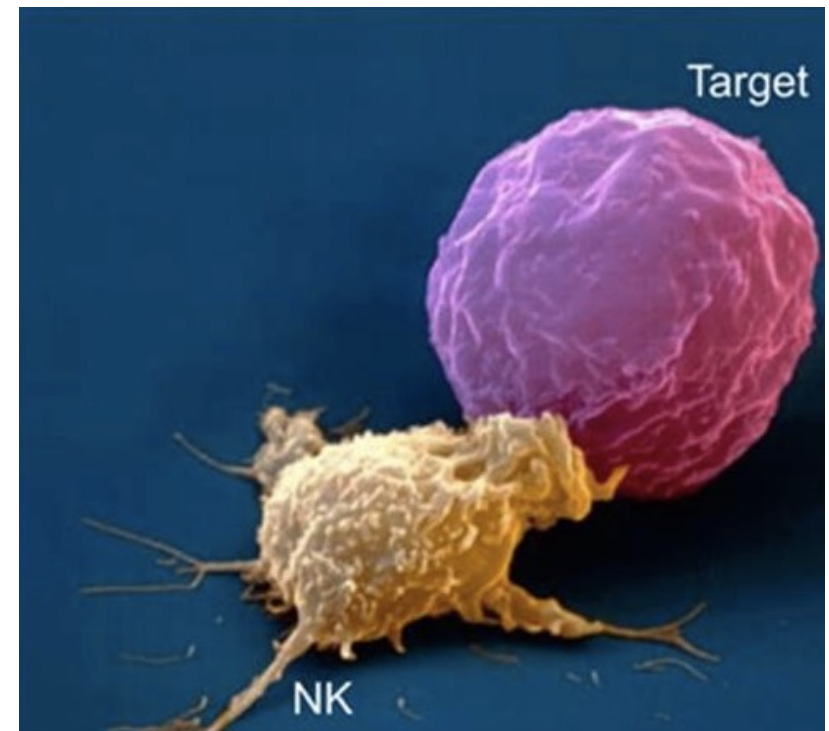
- Riconoscono e uccidono cellule infettate da virus e batteri, danneggiate o trasformate.
- Originano dal midollo osseo dal **progenitore comune linfoide**
- Cellule circolanti nel sangue periferico e nella milza (**5-15% delle cellule mononucleate del sangue periferico**).

**-Rare nei linfonodi** ma ben rappresentate in alcuni tessuti: fegato, polmone, utero gravido, milza, midollo e in piccola parte nel timo

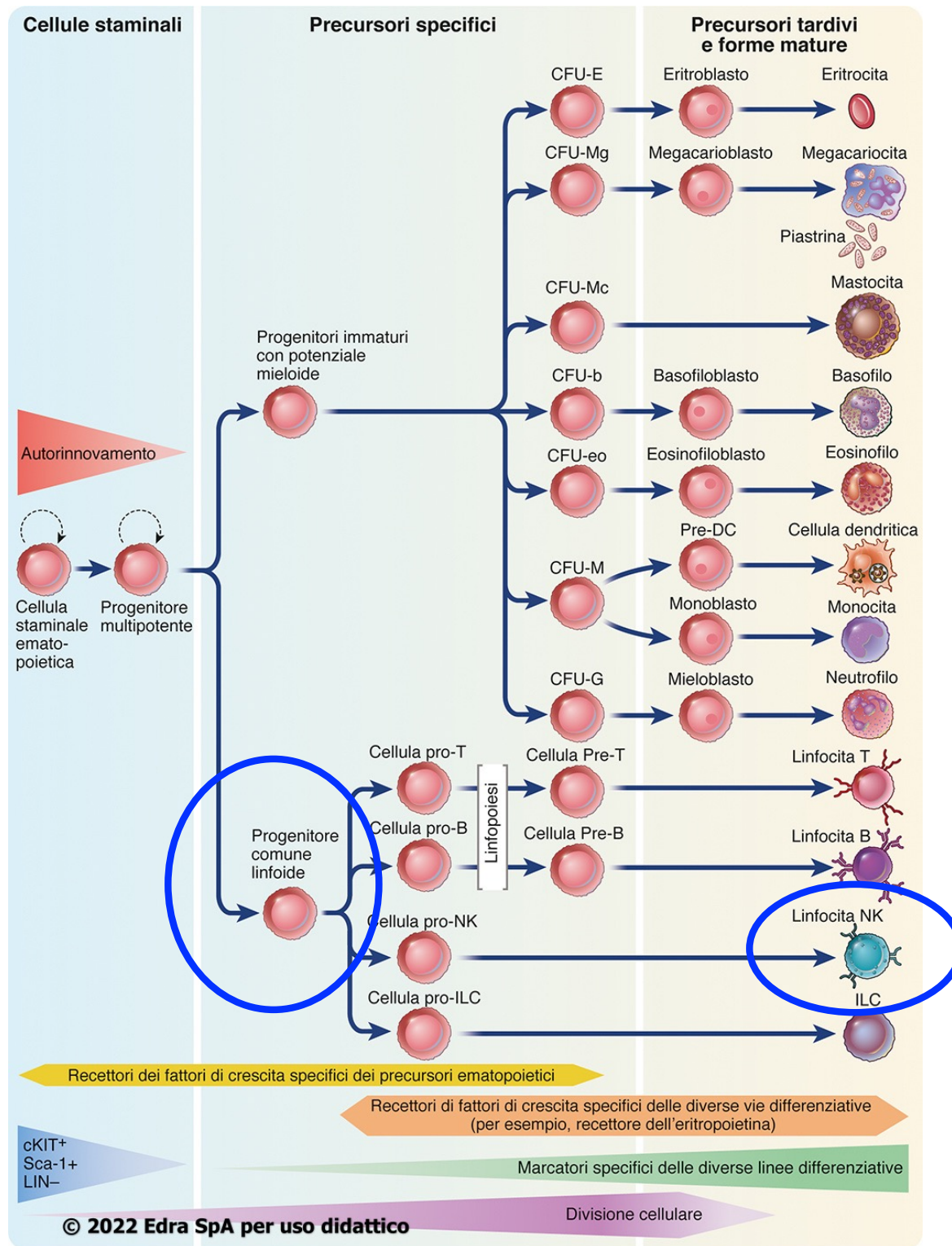
### Attività nei siti infiammatori:

- Uccisione cellule infettate
- Rigetto dei trapianti
- Uccisione cellule tumorali e metastatiche

**Fonte di IFN $\gamma$ :** potenziamento attività macrofagica e differenziamento Th1







# Ematopoiesi

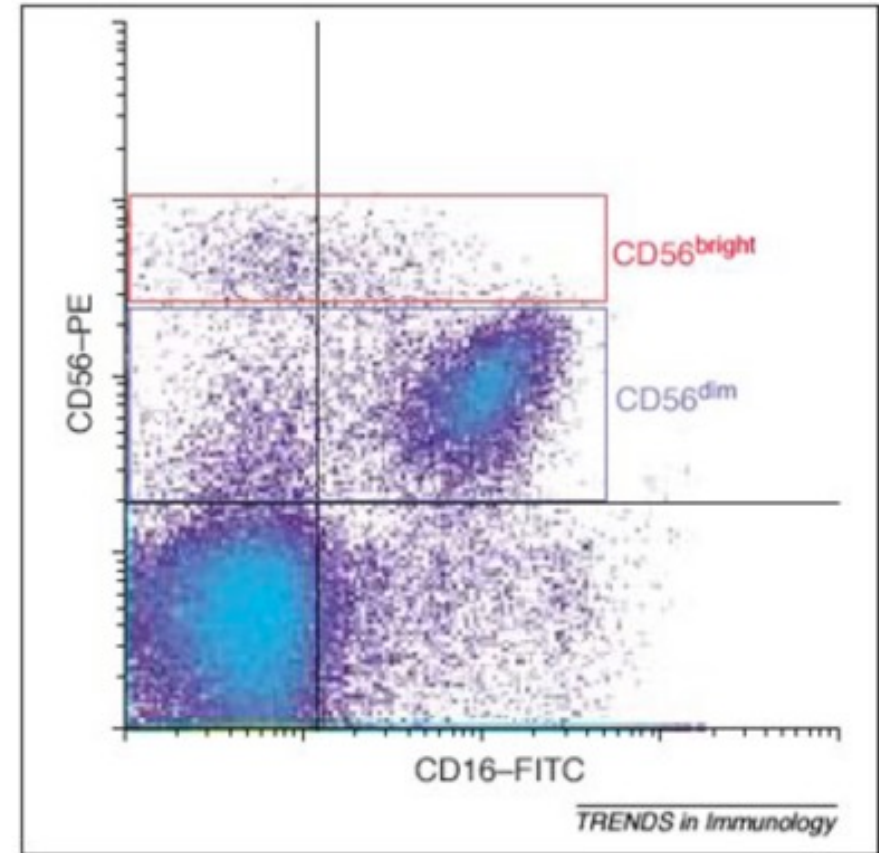
Questo albero ematopoietico illustra lo sviluppo dei principali stipiti cellulari del sangue



Tutte le cellule del sangue derivano da una cellula staminale ematopoietica comune midollare (multipotente) e capace di autorinnovarsi.

# Origine e differenziamento

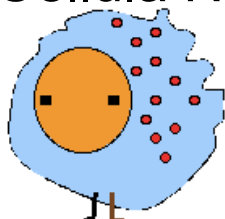
- **Progenitore linfoide comune** del midollo osseo **CD34<sup>+</sup>/c-kit<sup>+</sup>/Flt3<sup>+</sup>**
- **Necessitano del microambiente midollare per completare la maturazione.**
- Lo stroma produce i fattori di crescita: **stem cell factor/ligando di c-kit (SCF)** e **Flt3L** che agiscono nelle prime fasi di sviluppo.
- **IL-15** trasforma il precursore NK intermedio in una cellula NK funzionale



Linfocita T      Cellula NK



CD3+

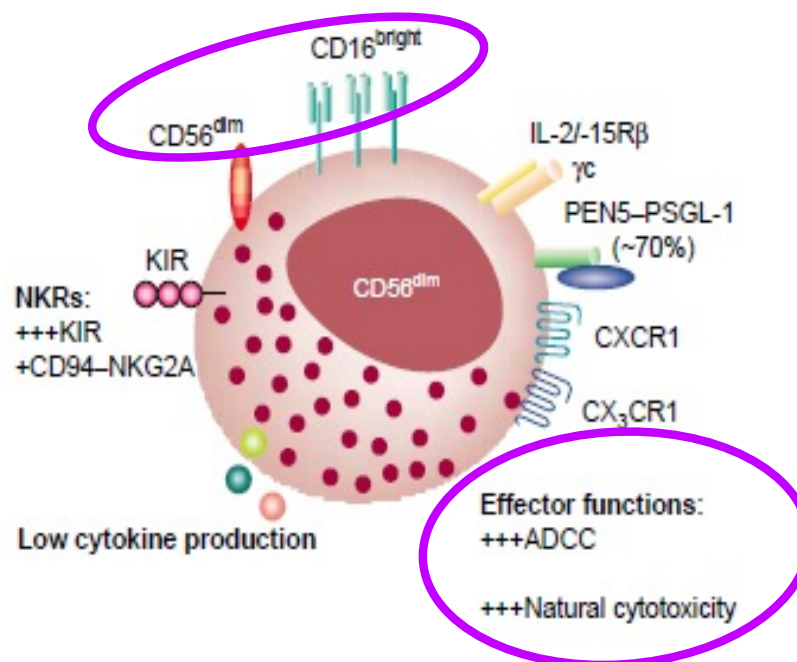
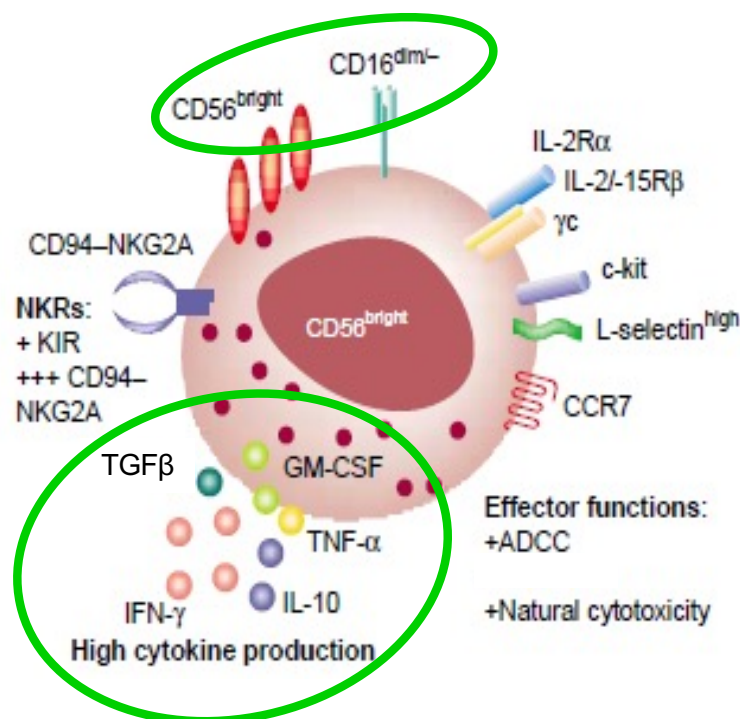


CD56+CD16+

# Cellule NK

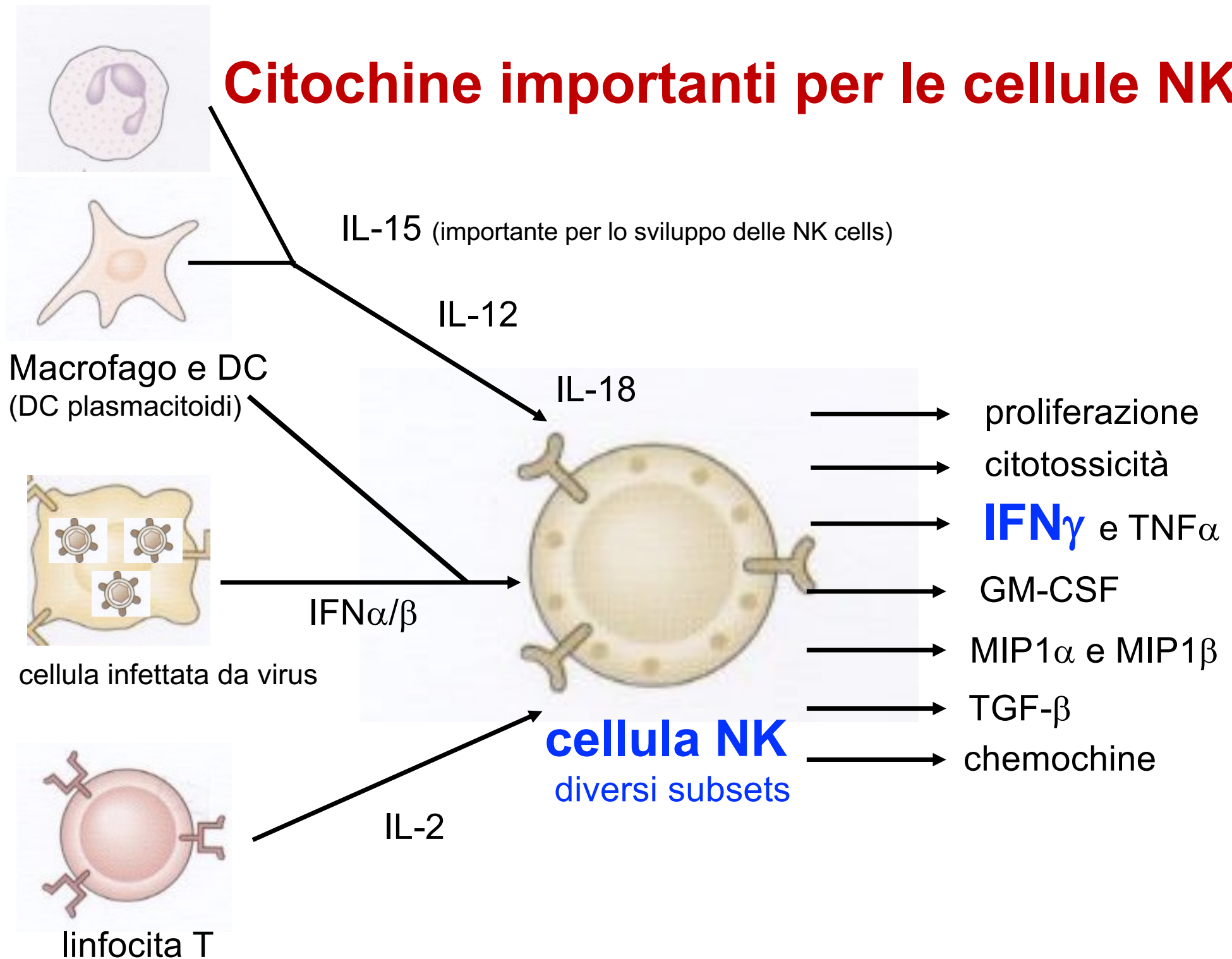
A differenza dei linfociti T e B non esprimono recettori antigene-specifici come il TCR o il BCR derivati da riarrangiamento somatico.

- L'attivazione è finemente regolata da segnali trasmessi da recettori attivatori ed inibitori e potenziata dalle citochine.
- L'attivazione tramite recettori attivatori induce le funzioni effettrici (lisi citotossica, produzione di citochine).



**CD56** e **CD16** sono i marcatori caratteristici che identificano due subset diversi di cellule NK con funzioni effettrici distinte

# Citochine importanti per le cellule NK



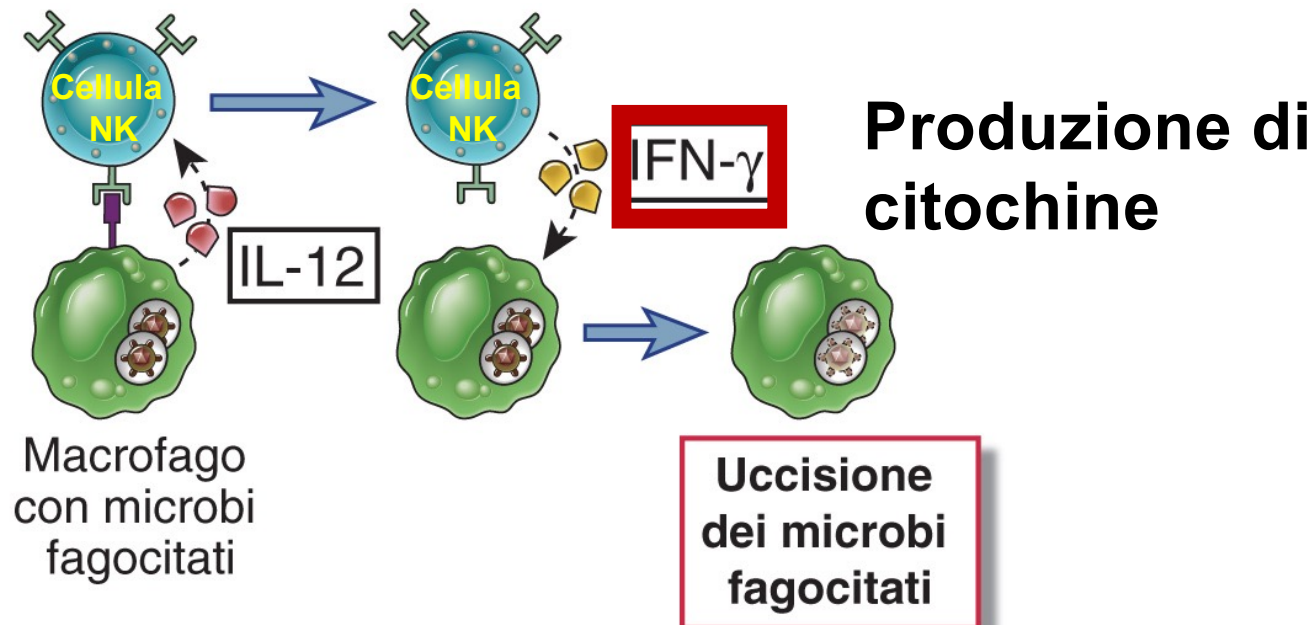
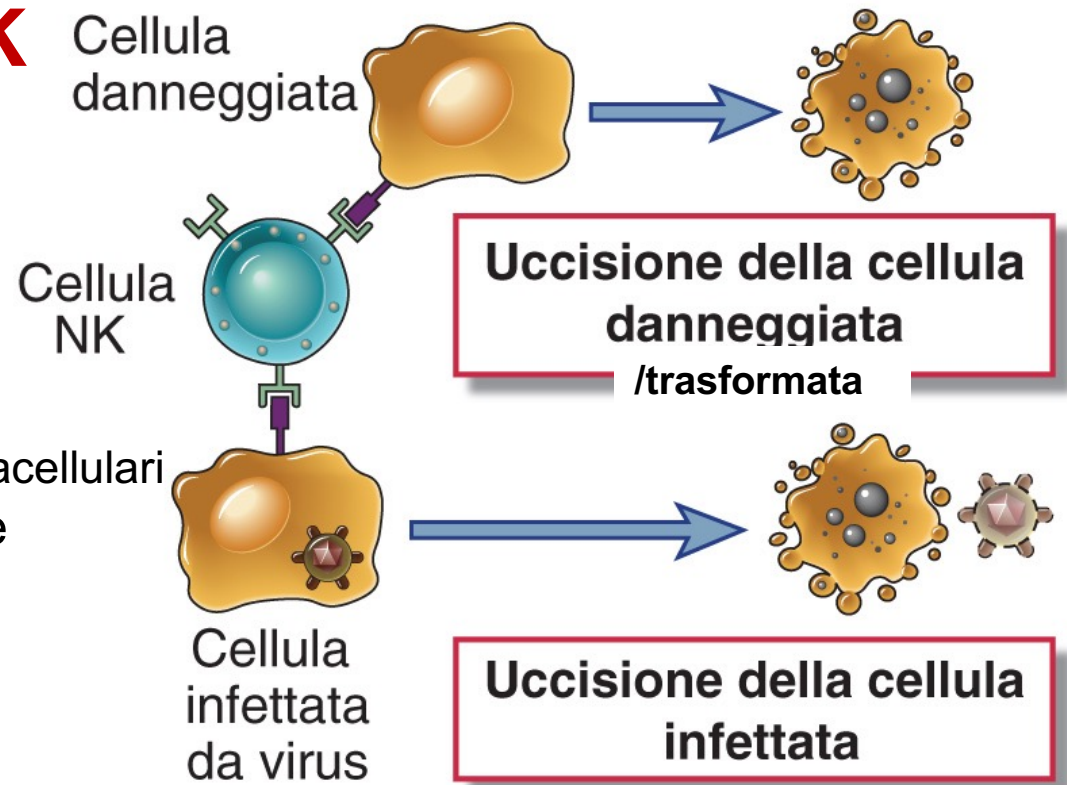


# Funzioni delle cellule NK

## Azione citotossica

### Bersagli:

- Cellule tumorali
- Cellule infettate dai virus o batteri intracellulari
- Cellule normali danneggiate/stressate
- Cellule ricoperte da IgG1 e IgG3





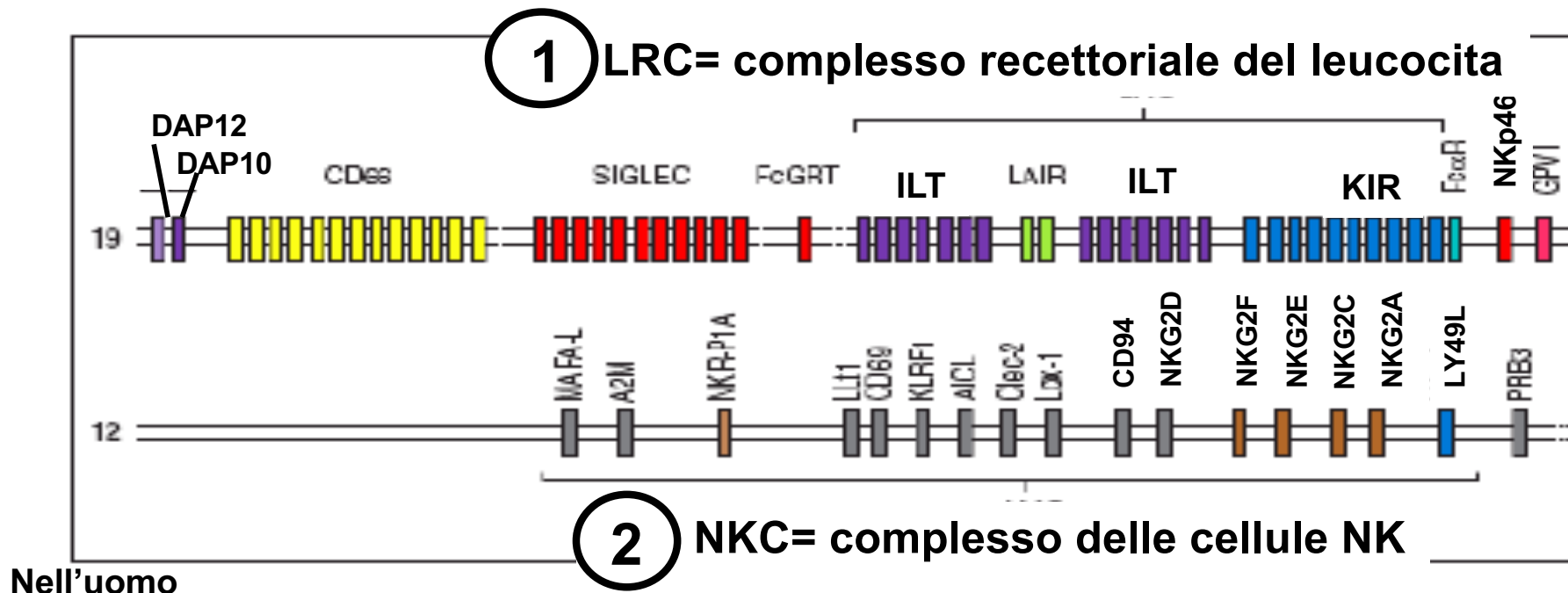
# I recettori attivatori ed inibitori delle NK (*germline* ma polimorfici)

**Recettori attivatori:** Riconoscono molecole espresse sulle cellule infettate, alterate (es. tumorali) → **attivano la citotossicità**

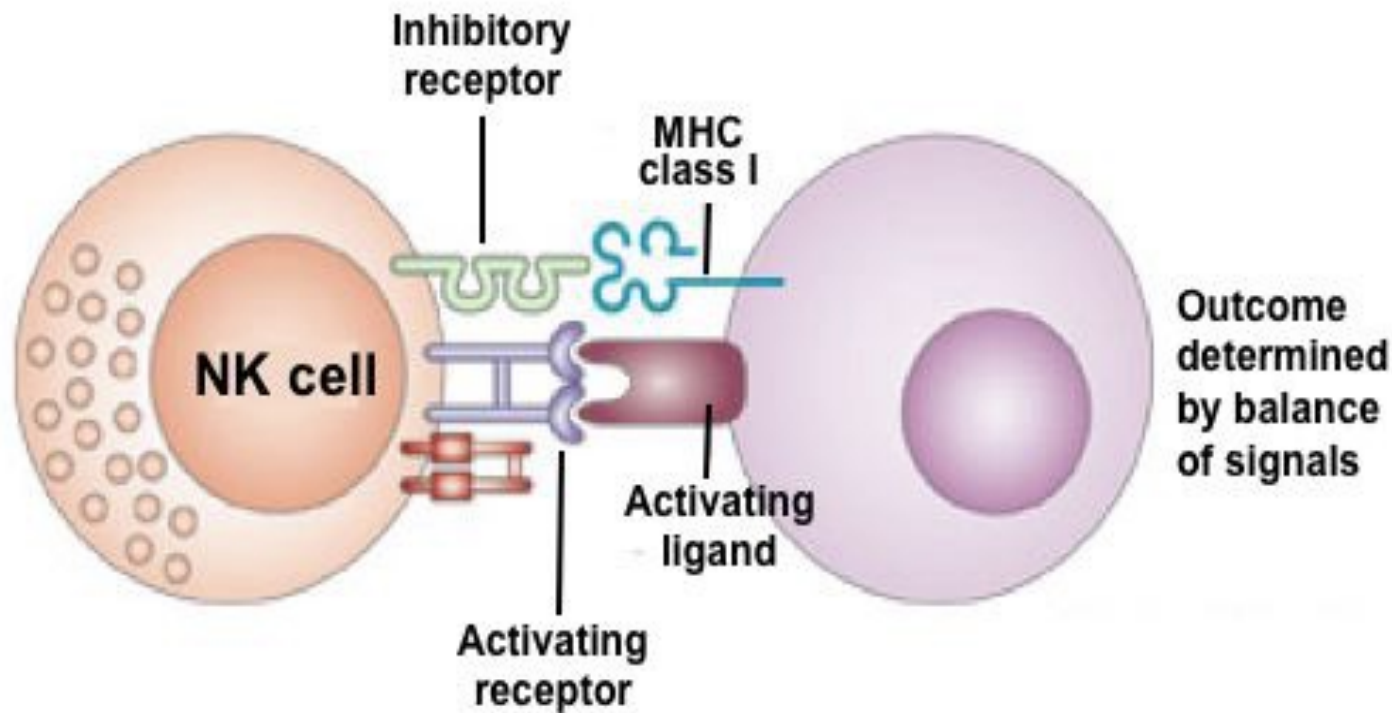
**Recettori inibitori:** Riconoscono le molecole **MHC di classe I self** → **bloccano la citotossicità**. (Le cellule infettate o alterate hanno livelli bassi di espressione delle molecole MHC di classe I)

**L'integrazione dei segnali attivatori e inibitori determinerà se una NK lisa o meno la cellula bersaglio**

Geni che codificano per i recettori NK appartengono a due famiglie:



# La risposta delle cellule NK è regolata dall'integrazione di segnali da recettori attivatori ed inibitori

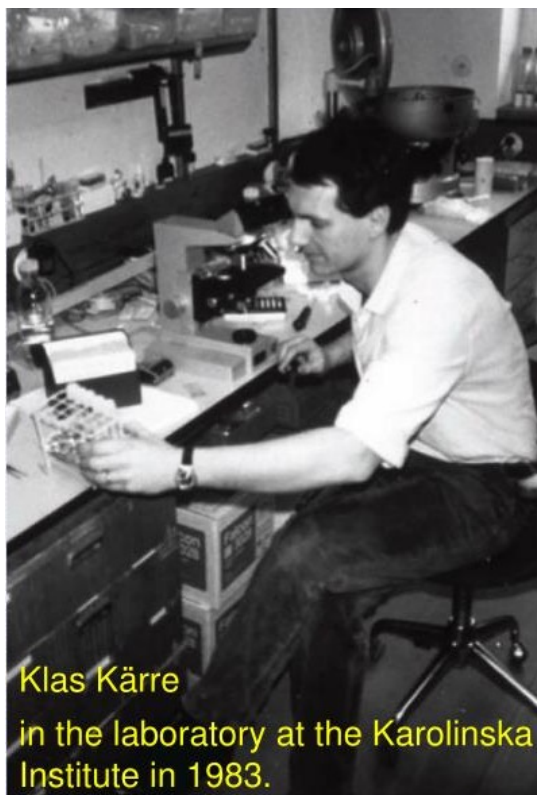


La specificita' delle NK e' basata sul riconoscimento del:

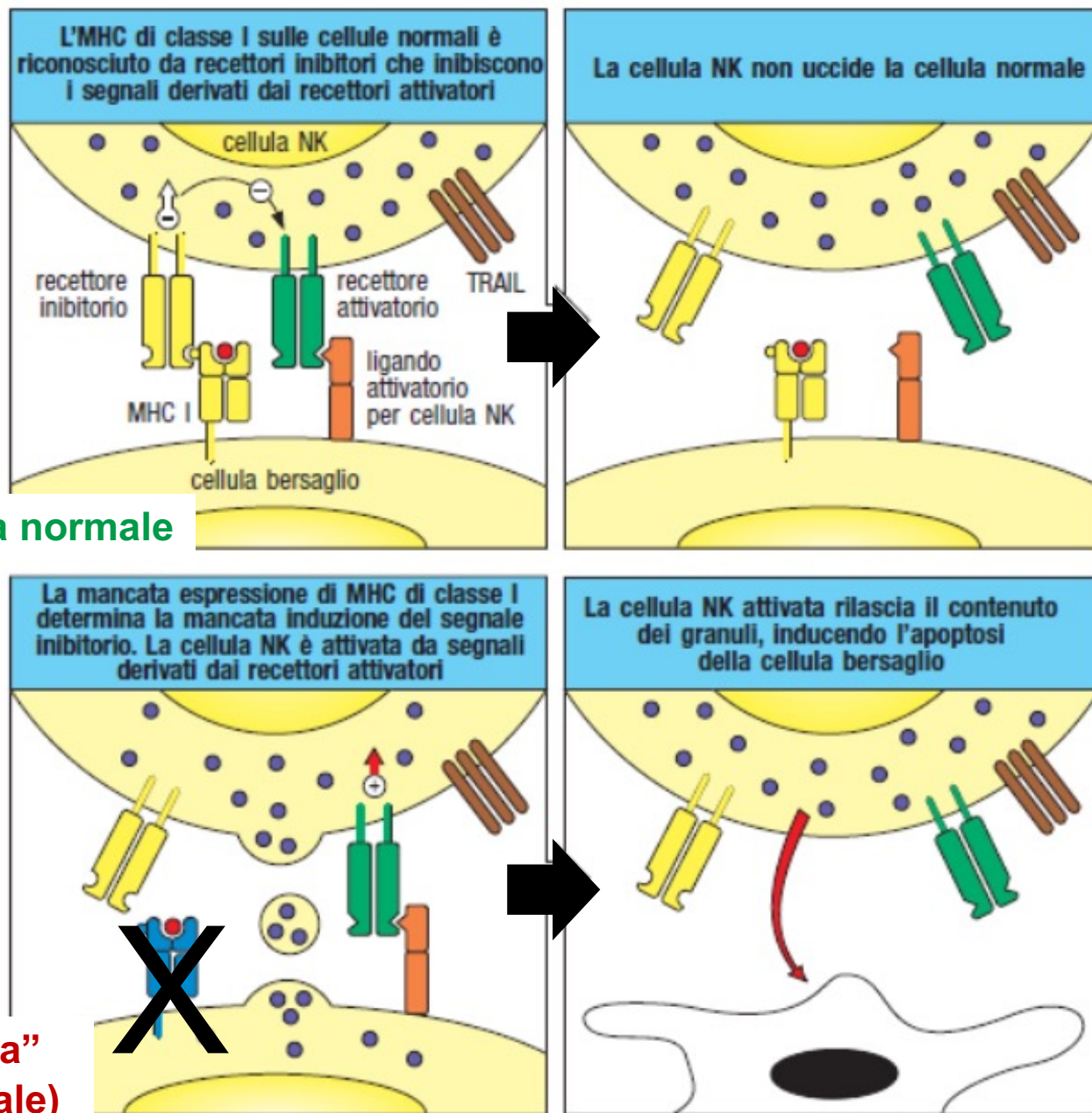
- missing self
- self alterato/self modificato

# Riconoscimento delle cellule “anomale” da parte delle cellule NK

Teoria del “missing self” di Klas Kärre è alla base del meccanismo di attivazione delle cellule NK

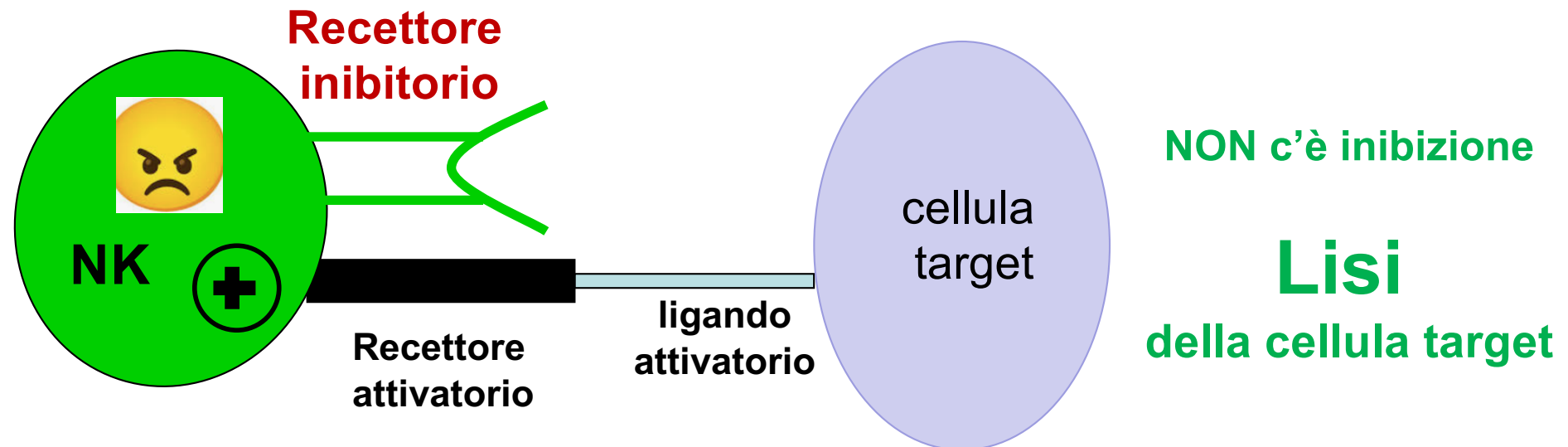
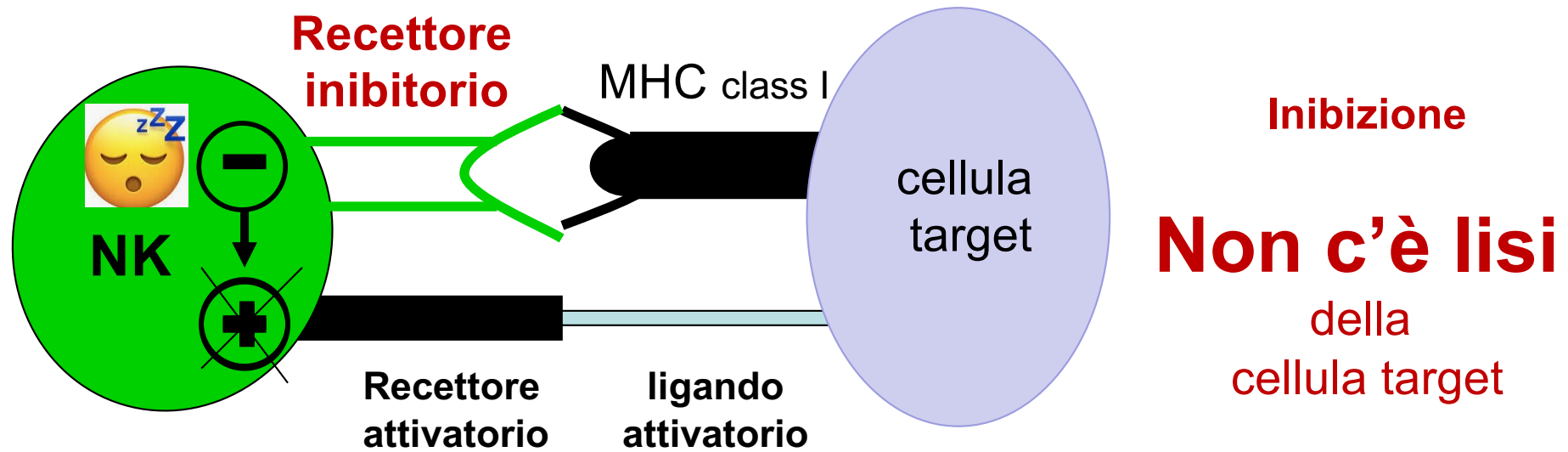


Cellula normale



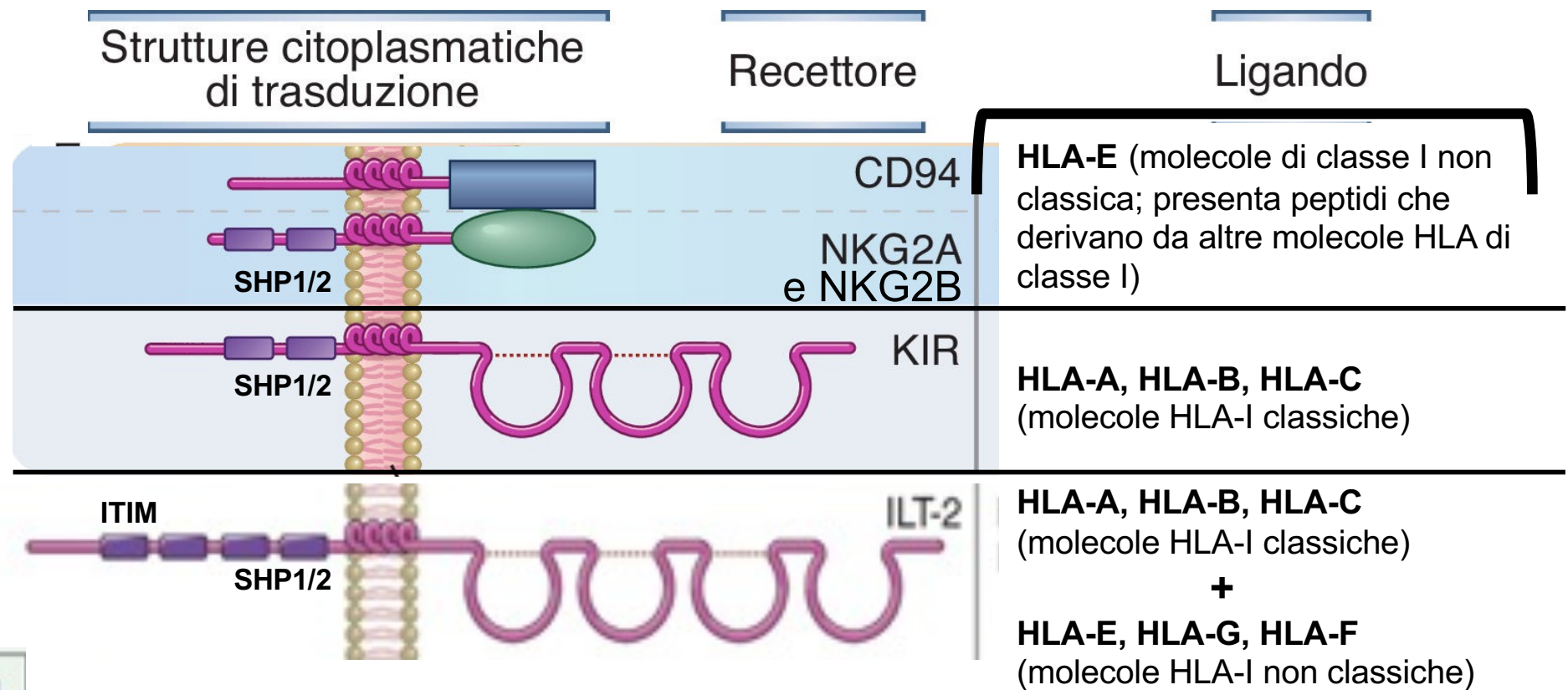


# Come agiscono i recettori inibitori delle cellule NK



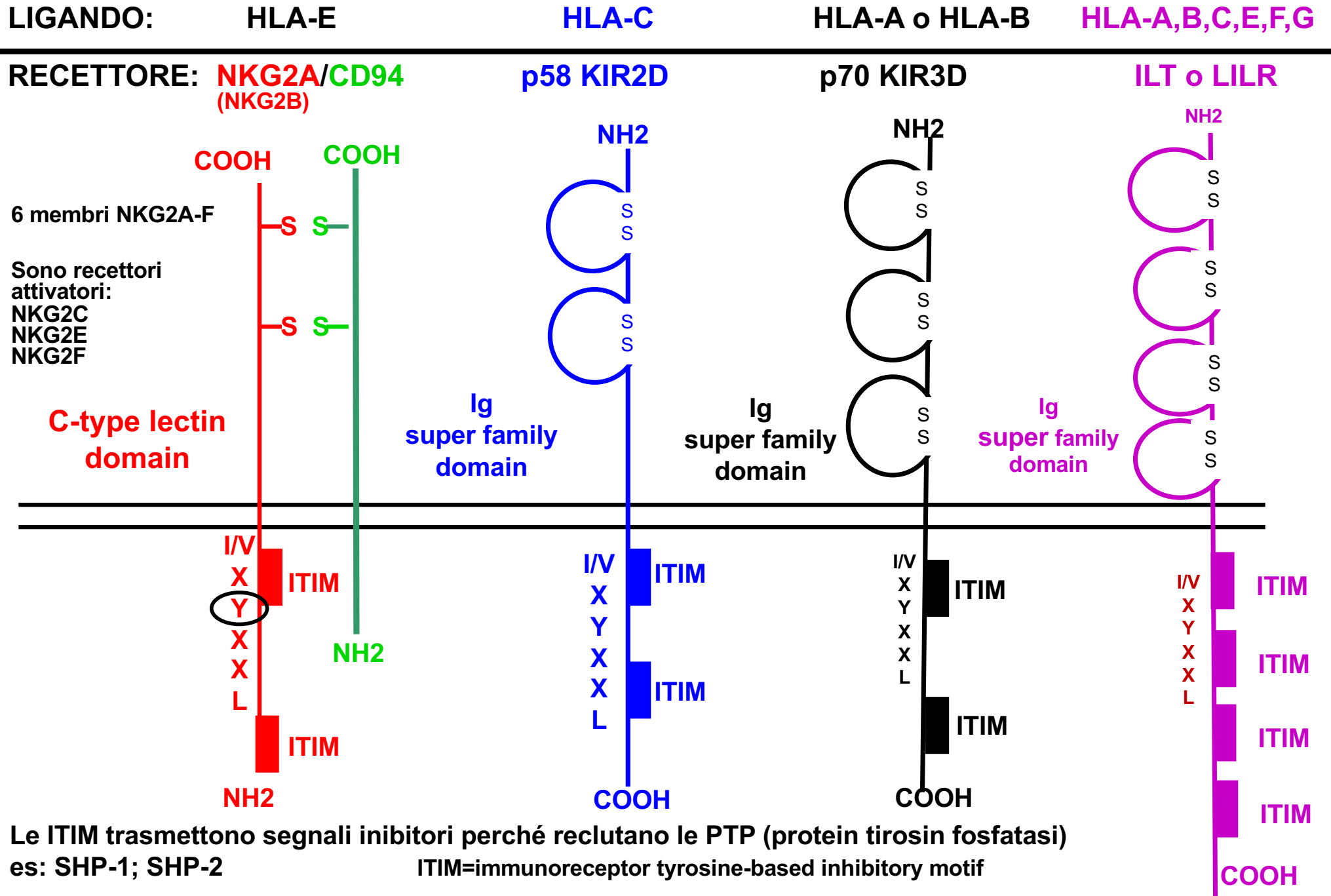
# Recettori NK inibitori

- **NKG2A e B:** Recettore lectinico di tipo C che si accoppia a CD94 (non polimorfico)
- **KIR:** Recettore immunoglobulinico (2-3 domini Ig) Killer cell Ig-like receptors
- **ILT o LIR:** Recettore immunoglobulinico (4 domini Ig) Ig-like transcripts



**ITIM**= immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif;  
motivi inibitori contenenti **Tyr** → **pTyr** reclutano fosfatasi

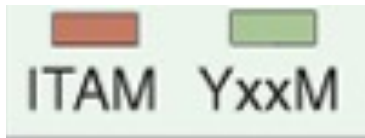
# Recettori NK inibitori





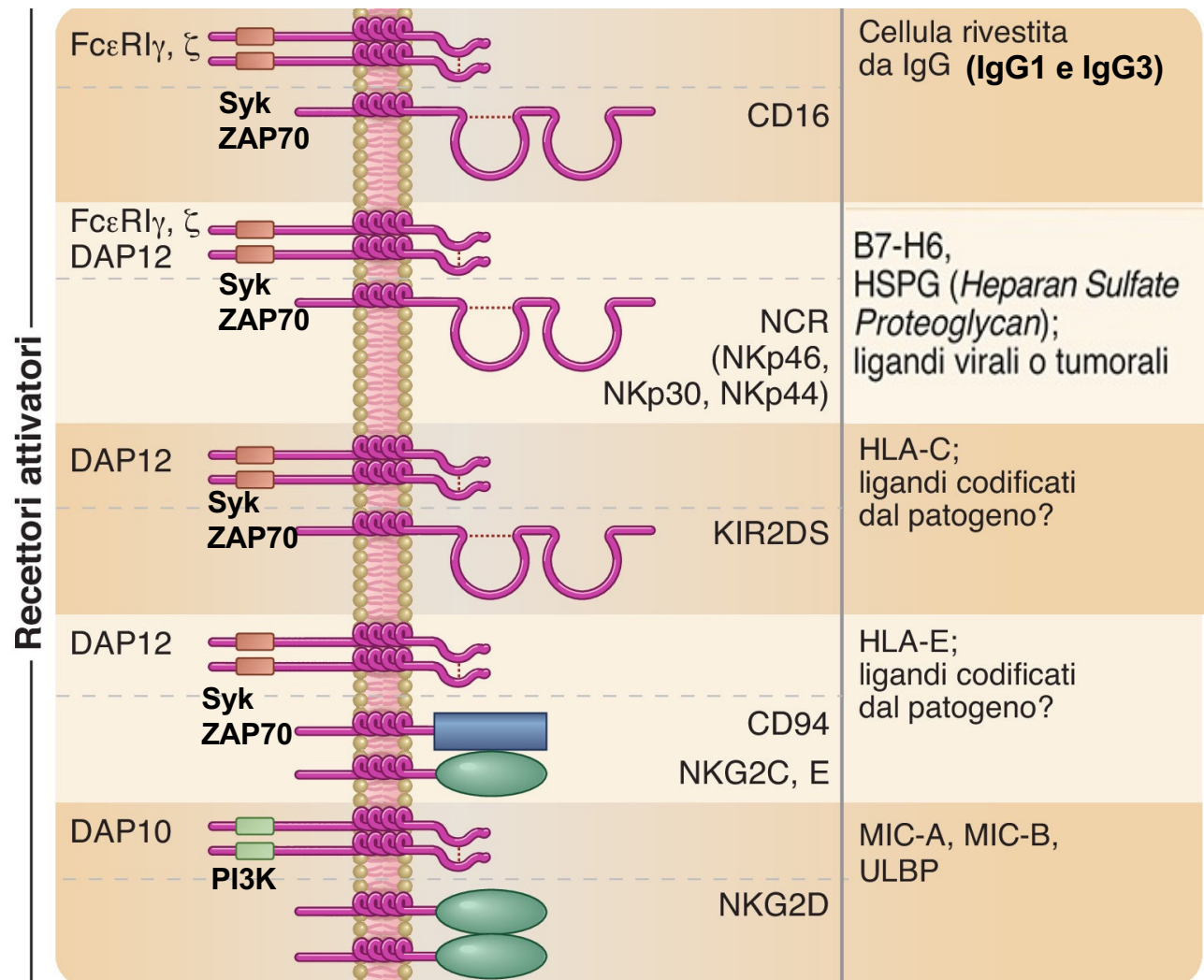
# Recettori NK attivatori

- **CD16** o  $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$
- **NCR**: recettori di citotossicità naturale
- **NKG2D**: Lectina di tipo C
- **NKG2C** ed **E** Lectine di tipo C simili a NKG2A



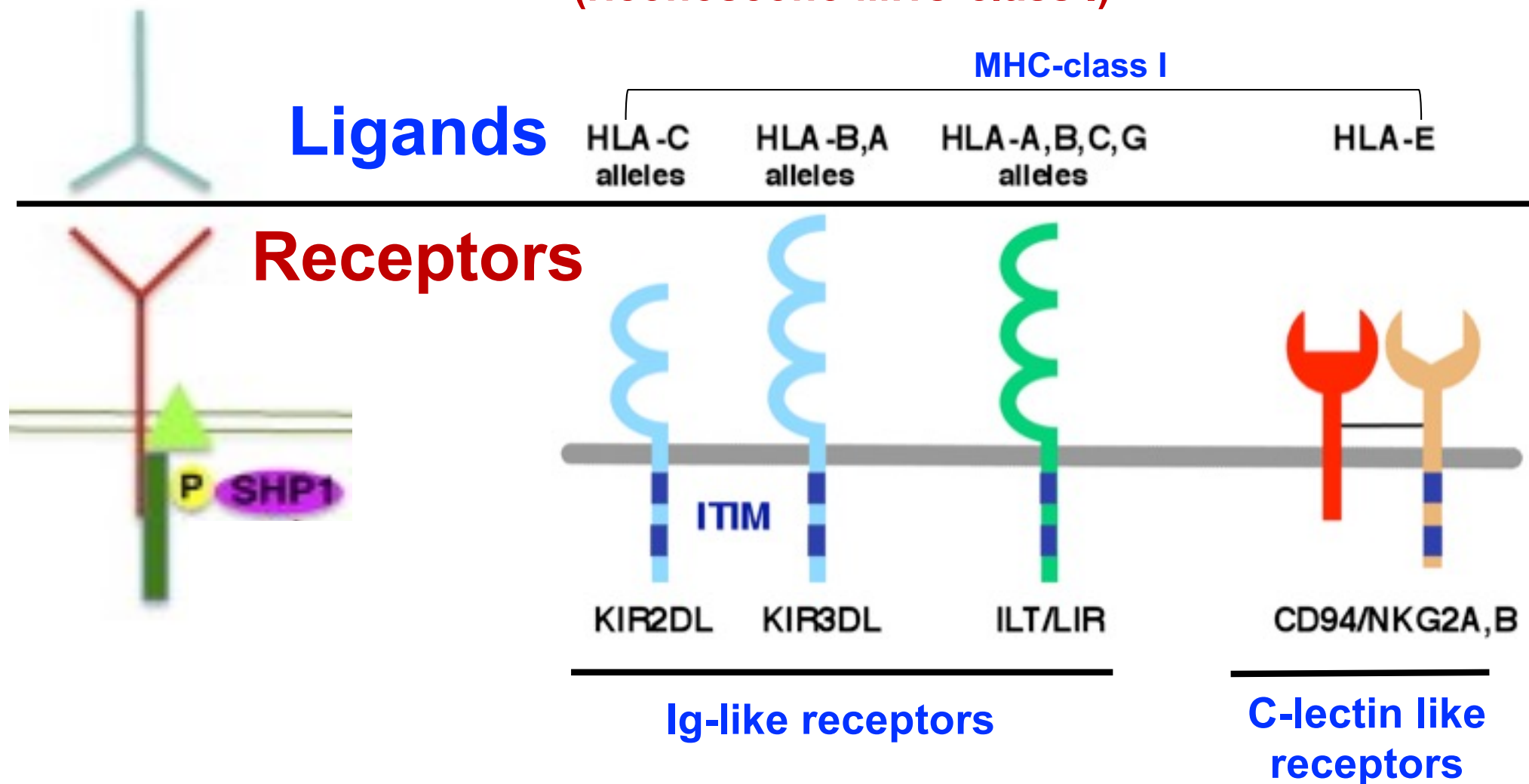
**ITAM**= motivi attivatori contenenti **Tyr**→**pTyr** reclutano **chinasi** (immunoreceptor tyrosine based activating motif)

**YxxM**: reclutano subunità p85 della **PI3K**



# I recettori inibitori delle NK

(riconoscono MHC-class I)

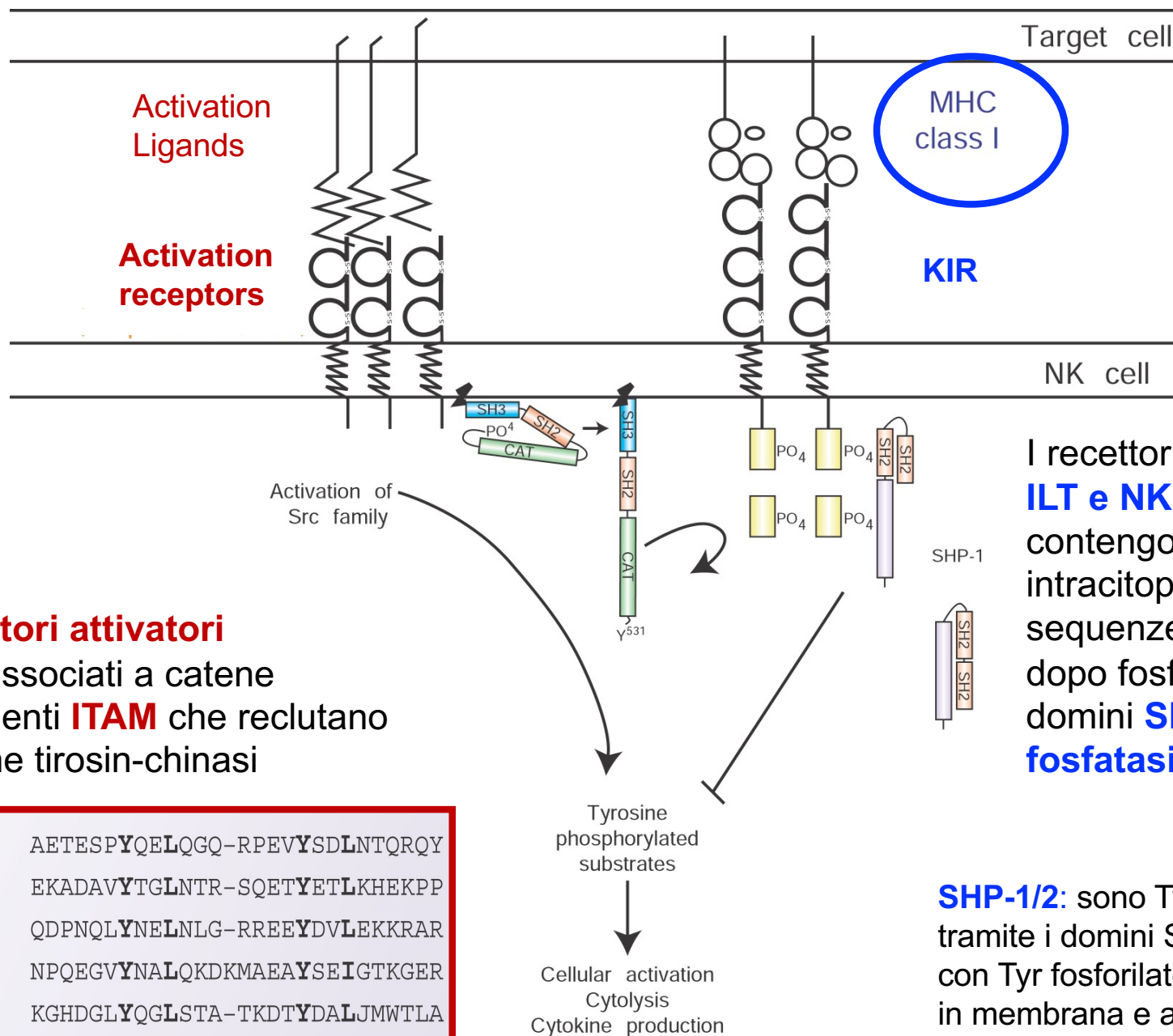


Le ITIM trasmettono segnali inibitori perché, dopo fosforilazione delle Tyr ad opera delle chinasi della famiglia Src, reclutano PTP (protein tirosin fosfatasi) quali SHP-1 e SHP-2

**ITIM**=immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif

**SHP-1**=Src Homology Region 2 Domain-containing Phosphatase 1

# L'attività delle NK è normalmente inibita dal riconoscimento delle molecole MHC-I



I **recettori attivatori** sono associati a catene contenenti **ITAM** che reclutano proteine tirosin-chinasi

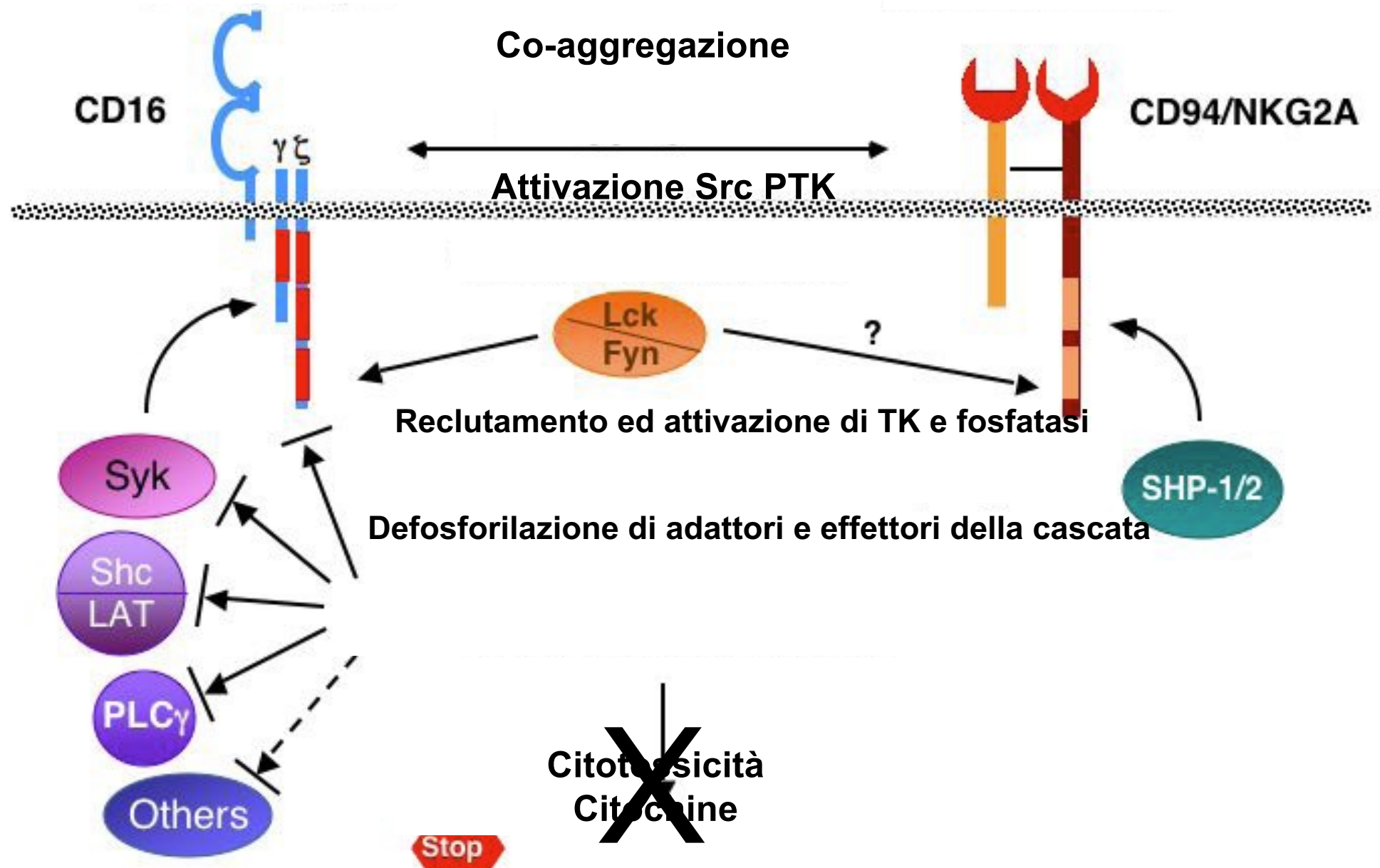
I recettori inibitori (es. **KIR**, **ILT** e **NKG2A,B**) contengono nel dominio intracitoplasmatico sequenze **ITIM** con Tyr che dopo fosforilazione legano i domini **SH2 di Tyr fosfatasi tipo SHP-1/2**

**SHP-1/2:** sono Tyr fosfatasi che tramite i domini SH2 legano le ITIM con Tyr fosforilate e vengono reclutate in membrana e attivate

mDAP12	AETESP <b>Y</b> QEL <b>Q</b> GQ-RPEV <b>Y</b> SD <b>L</b> NTQRQY
mFcεRIγ	EKADAV <b>Y</b> TGL <b>N</b> TR-SQET <b>Y</b> ET <b>L</b> KHEKPP
mTCRζ1	QDPNQL <b>Y</b> NE <b>L</b> NLG-RREE <b>Y</b> DV <b>L</b> EKKRAR
mTCRζ2	NPQEGV <b>Y</b> NAL <b>Q</b> KDKMAEAYSE <b>I</b> GTKGER
mTCRζ3	KGHDGL <b>Y</b> QGL <b>S</b> TA-TKDT <b>Y</b> DAL <b>J</b> MWTLA



# Meccanismo di inibizione mediato da MHC-I

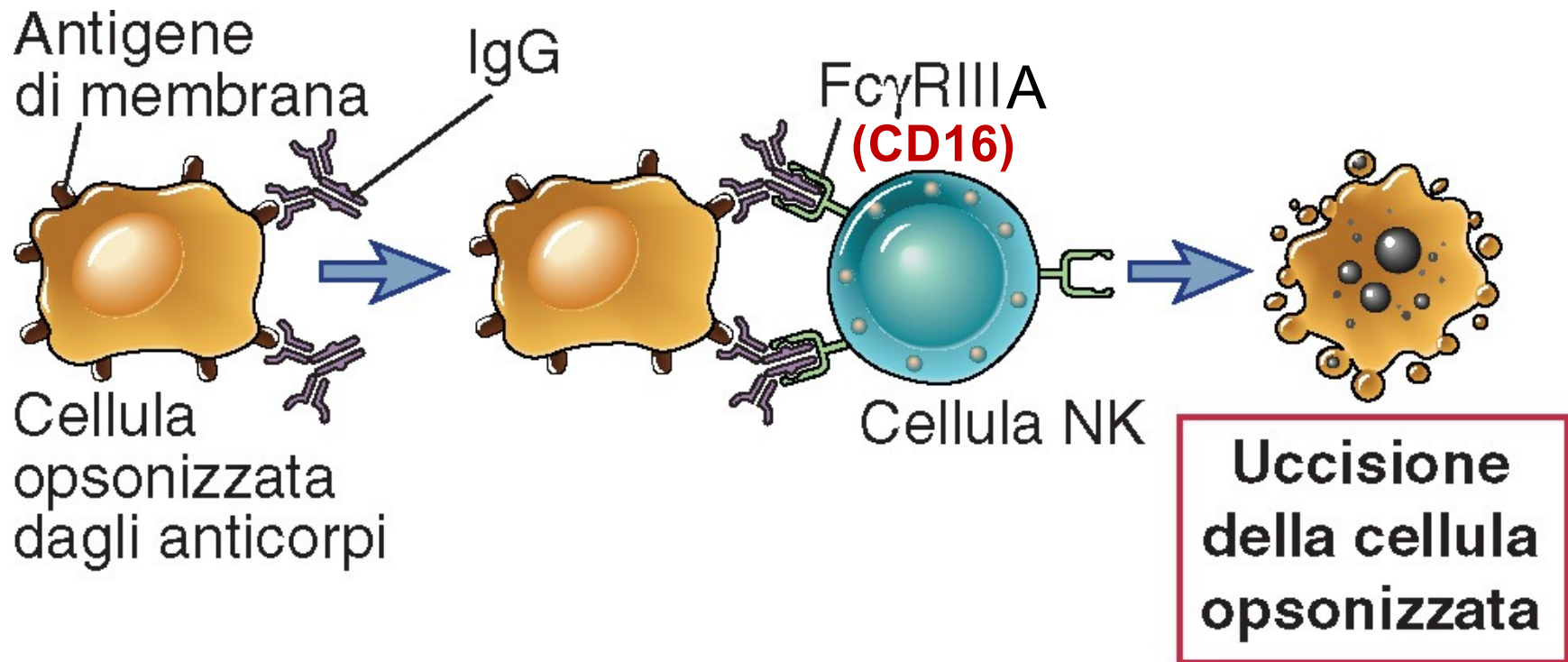


# Recettore attivatorio CD16 induce l'ADCC

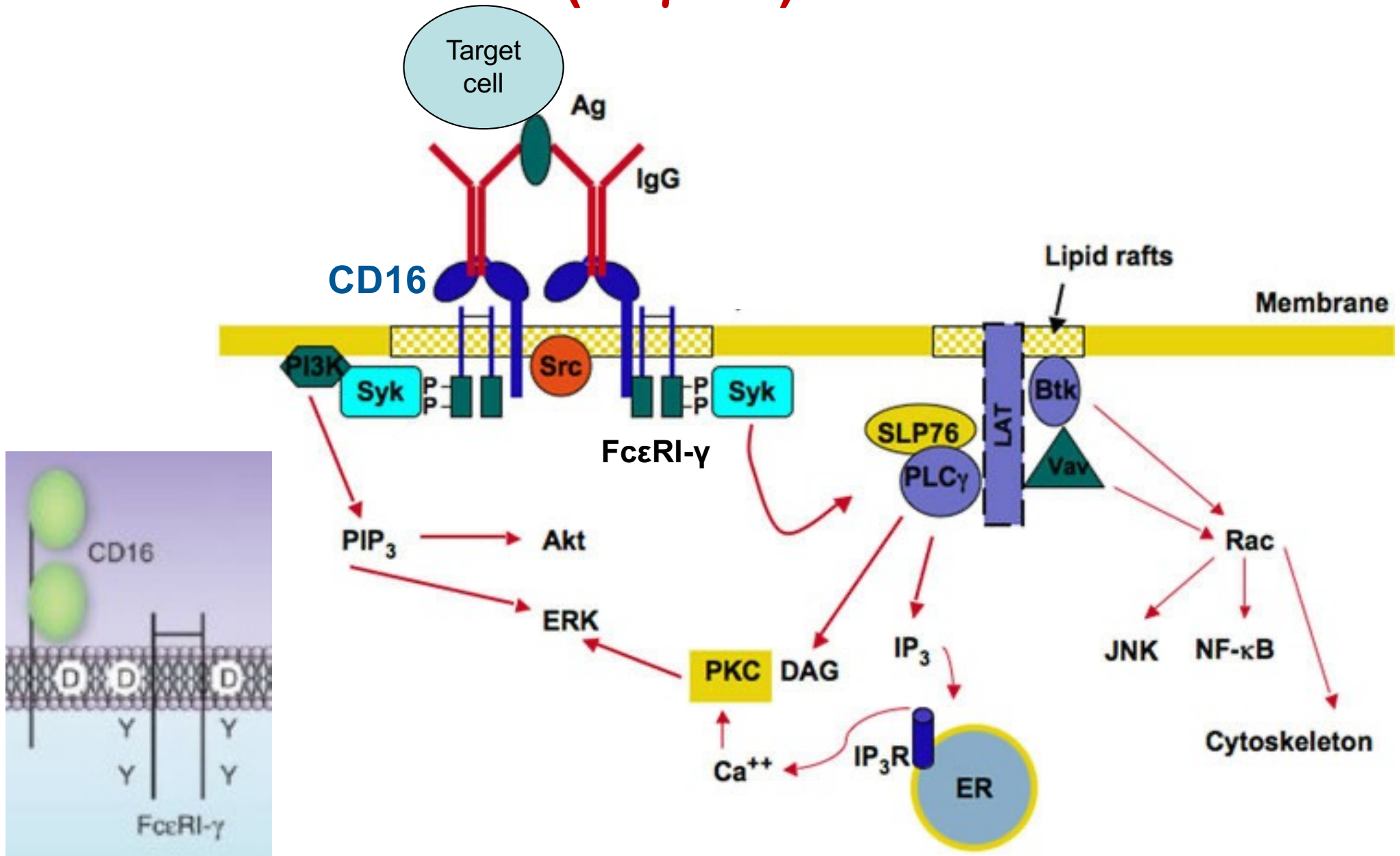
(citotossicità cellulare mediata da anticorpi)  
meccanismo di lisi di cellule bersaglio infettate

Cellula effettrice= NK

Cellula bersaglio=cellula opsonizzata da IgG1 e IgG3

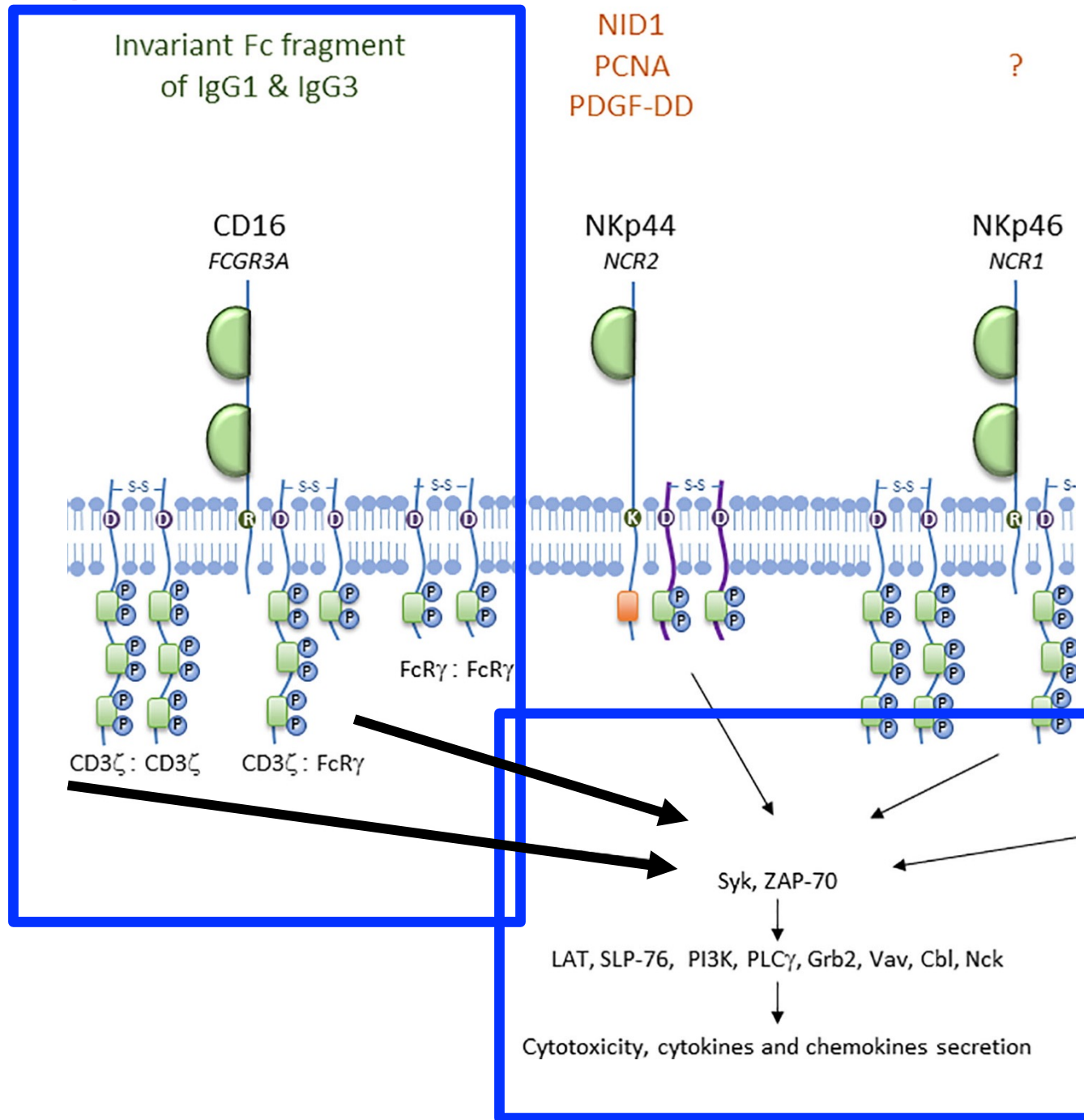


# Segnali di attivazione indotti dal CD16 (Fc $\gamma$ RIII)





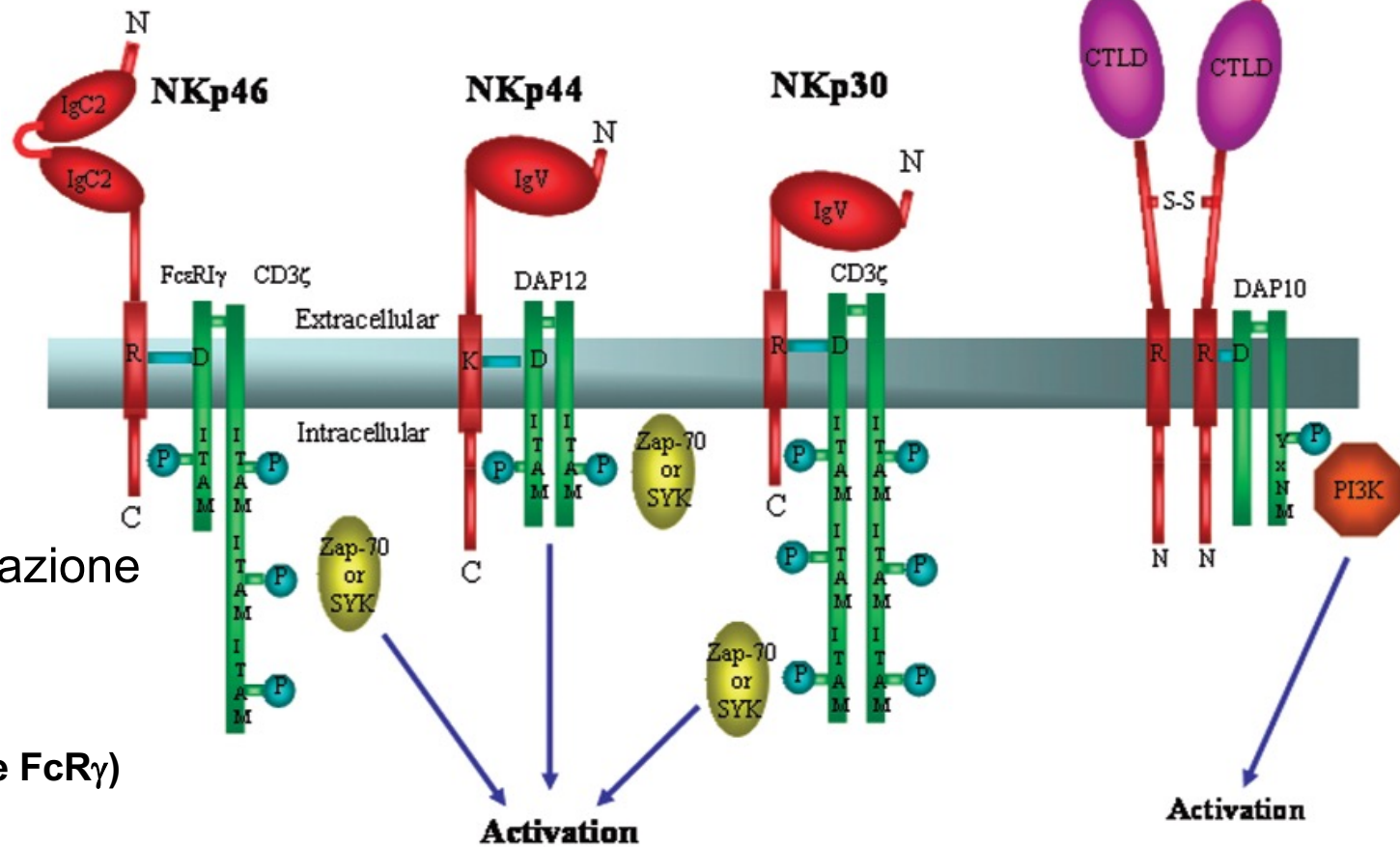
# Segnali di attivazione indotti dal CD16 (Fc $\gamma$ RIII)



# Recettori attivatori e signaling domains

## Recettore lectinico tipo C

### Recettori di citotossicità naturale (NCR)



Catene per l'attivazione  
contenenti **ITAM**:

- DAP12
- catena  $\zeta$  del CD3
- catena  $\gamma$  del Fc $\epsilon$ RI (e FcR $\gamma$ )

- o YxxM
- DAP10

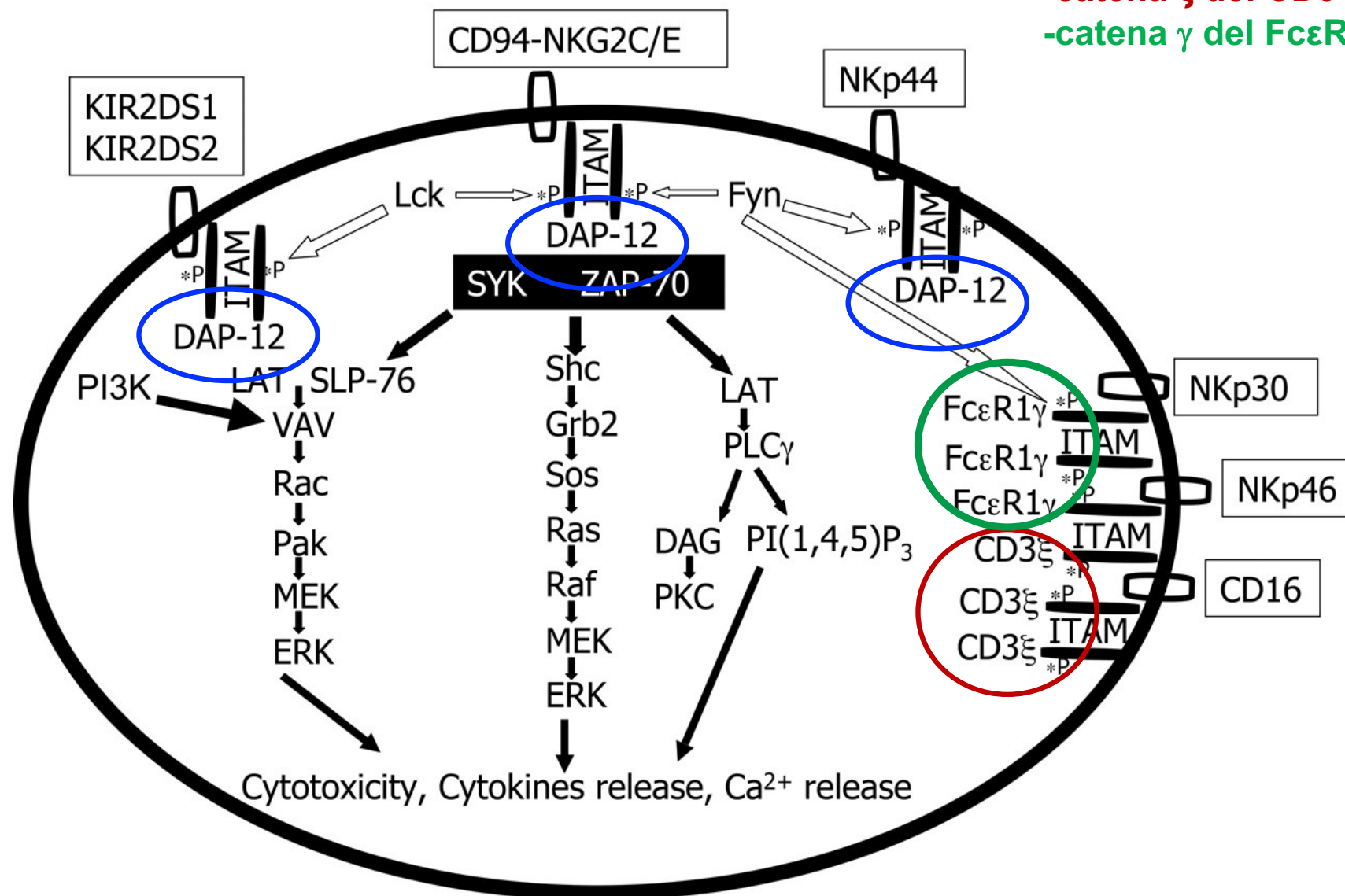
# Recettori attivatori basati su ITAM

Catene per l'attivazione  
contenenti ITAM:

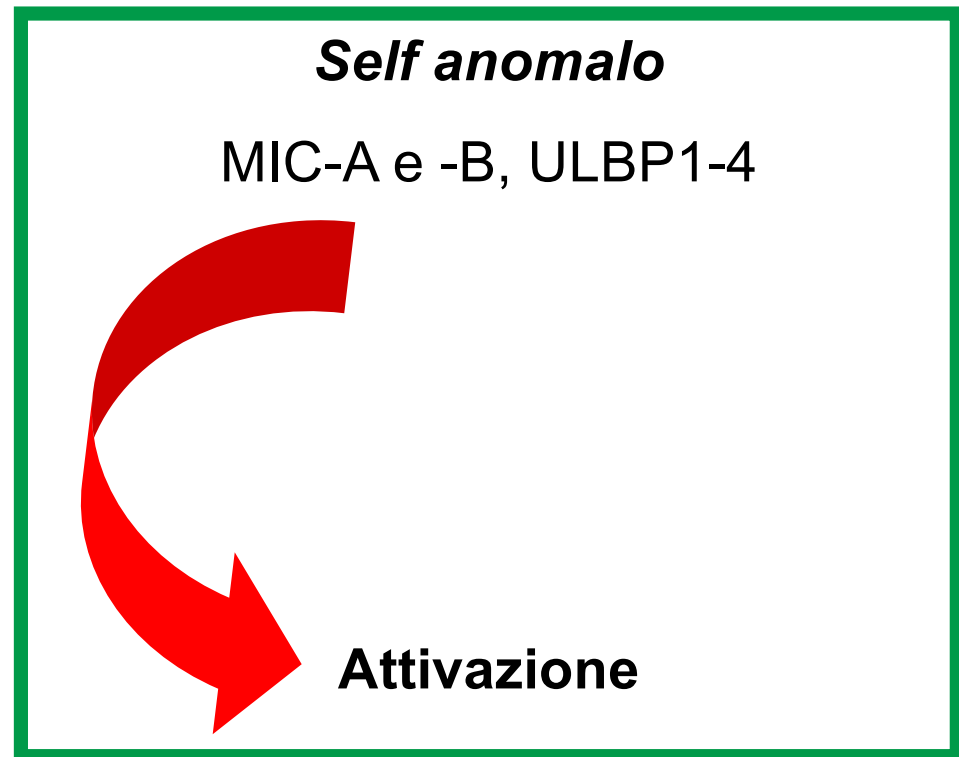
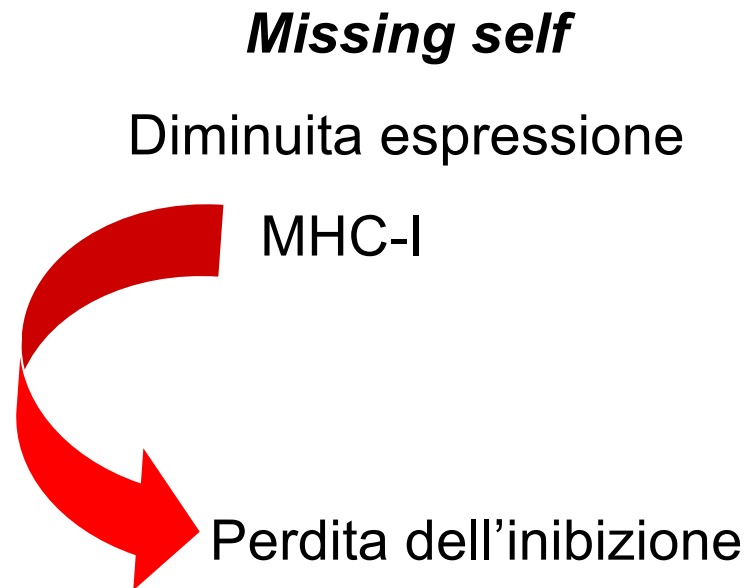
-DAP12

-catena  $\zeta$  del CD3

-catena  $\gamma$  del Fc $\epsilon$ RI (e FcR $\gamma$ )



# Attivazione delle NK





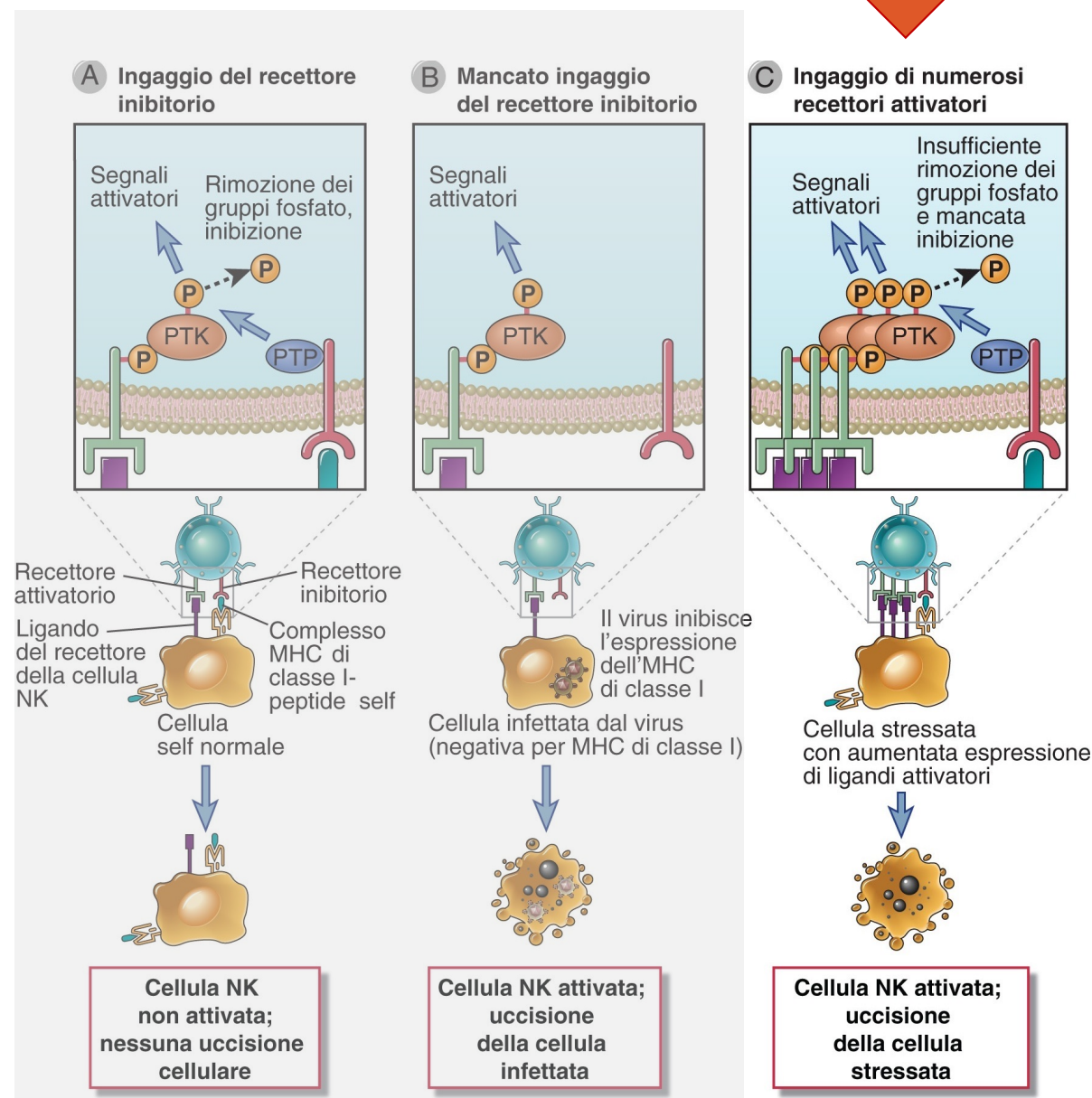
# Attivazione delle cellule NK da stress/infezione/trasformazione

(ligandi attivatori ingaggiano numerosi recettori attivatori)

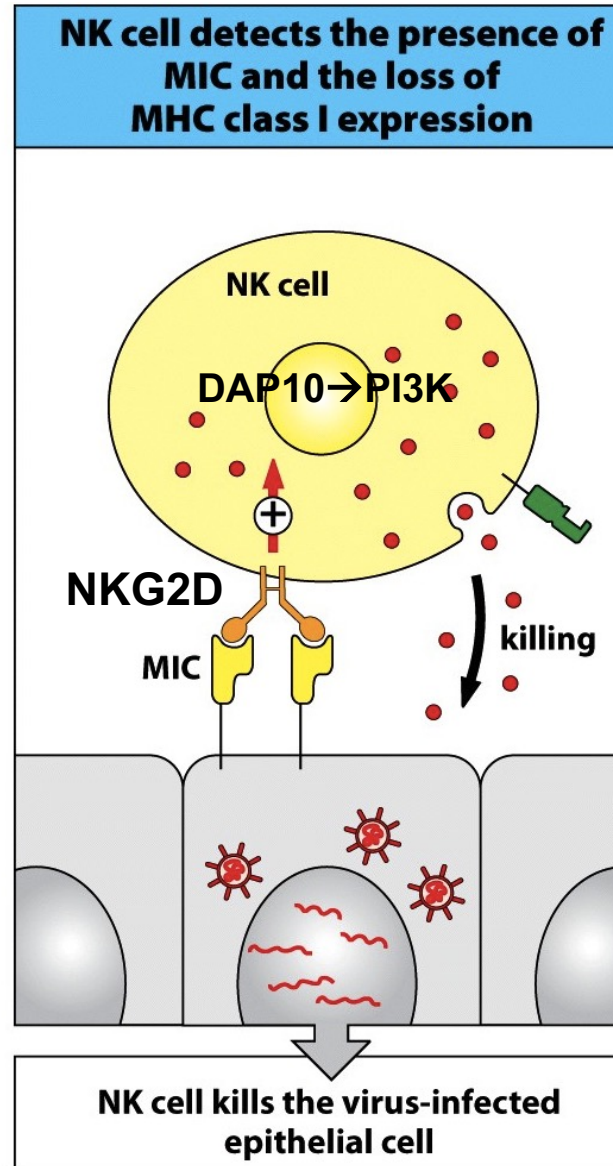
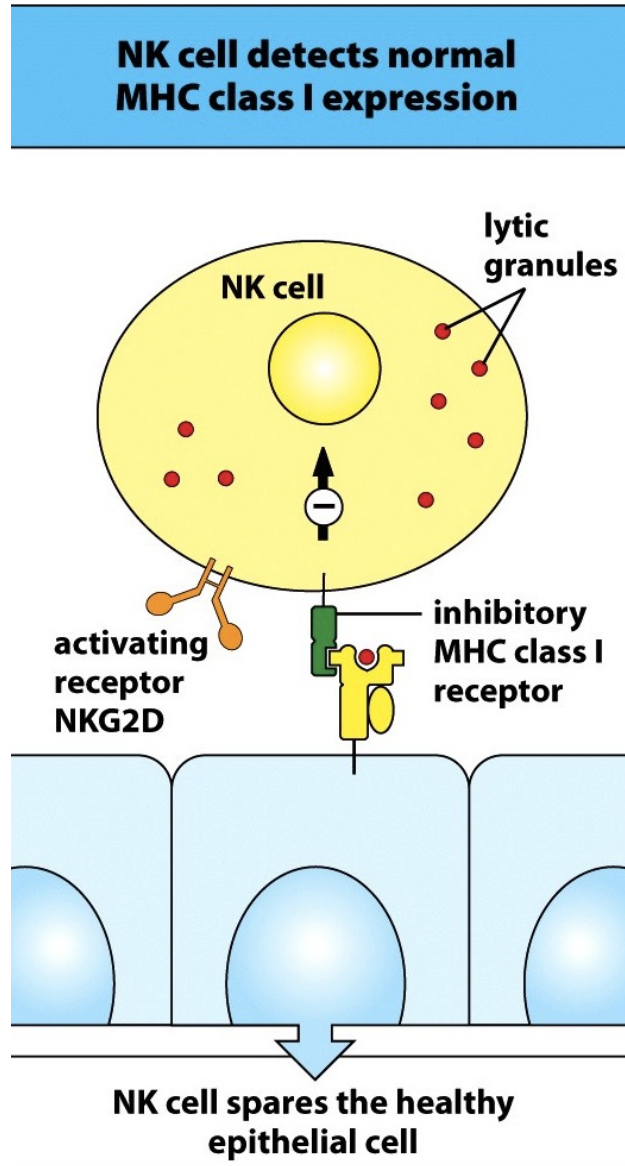


**PTK:** protein-tirosin chinasi

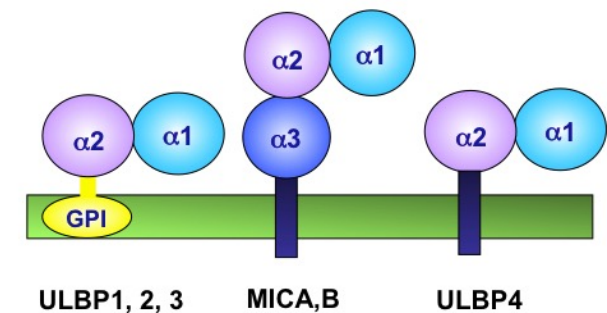
**PTP:** protein-tirosin fosfatasi



# Recettore attivatorio NKG2D e ligandi MIC-A e -B e ULBP(1-4)

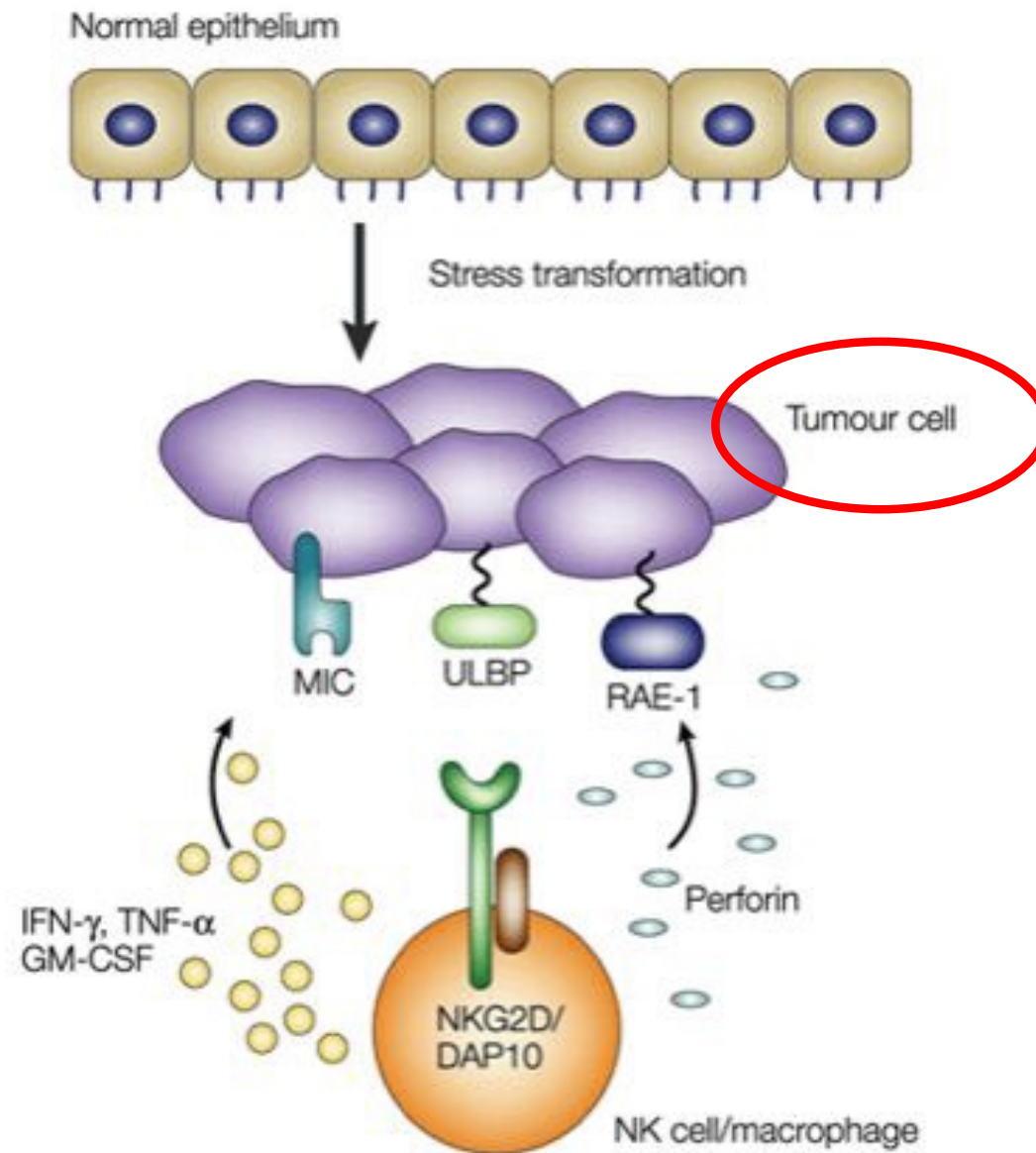


I ligandi di NKG2D sono espressi dalle cellule in risposta alle infezioni, allo stress cellulare, metabolico, al danno al DNA o in caso di trasformazione neoplastica

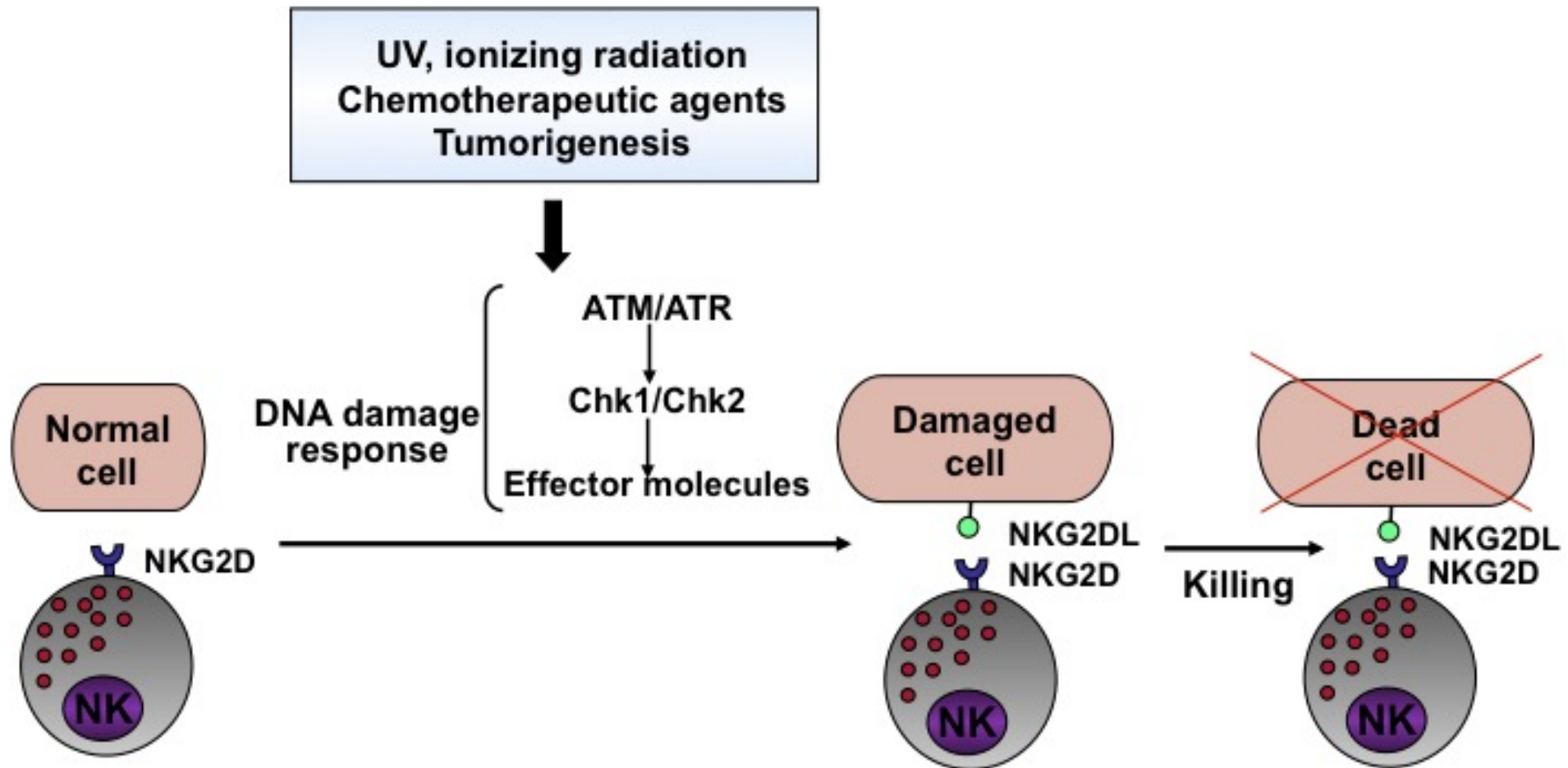


- Espresse a bassi livelli nei tessuti sani
- Simili alle MHC-I ma non associano peptidi o  $\beta$ 2-microglobulina

# NKG2D riconosce ligandi espressi da cellule alterate

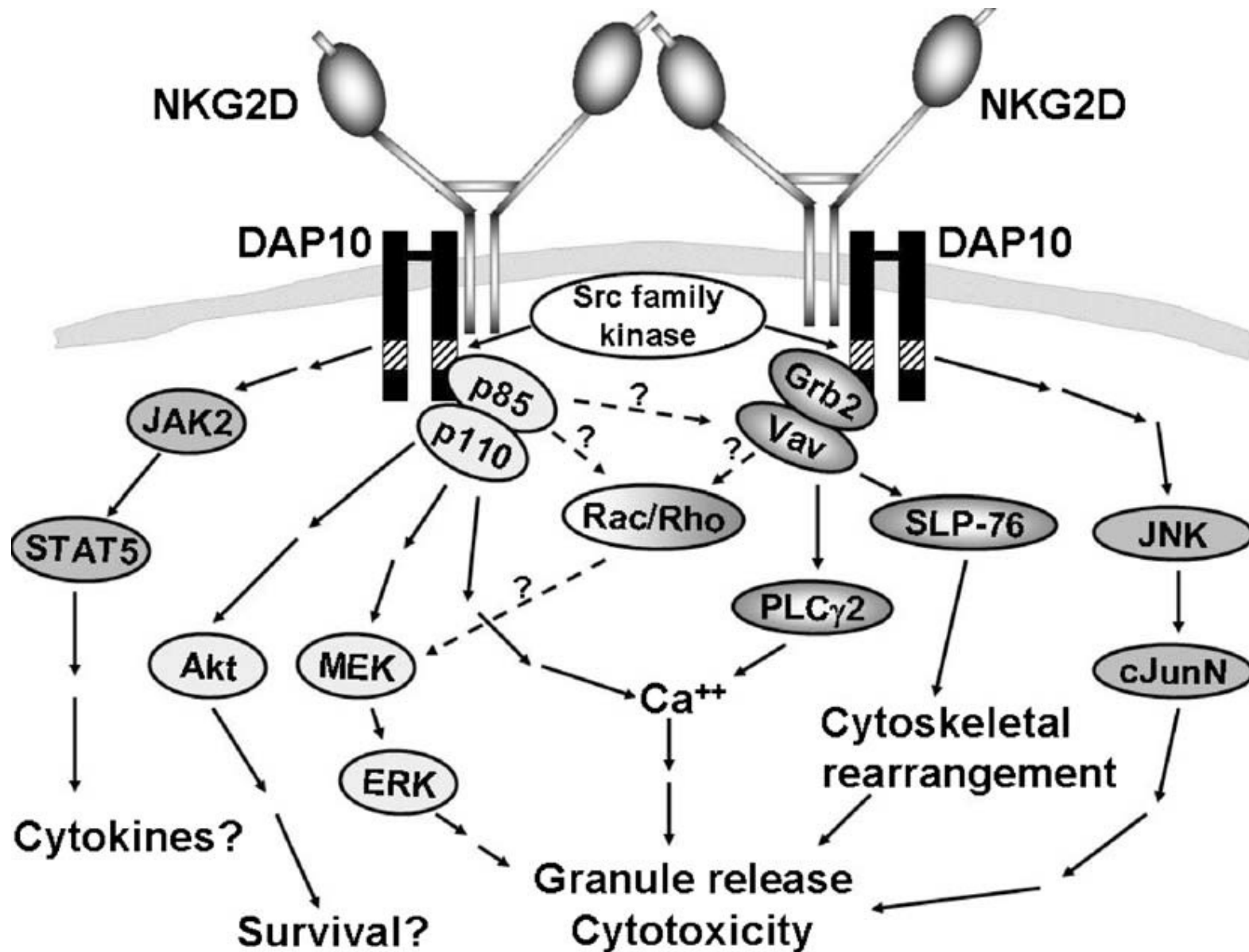


# Lo stress genotossico induce i ligandi di NKG2D



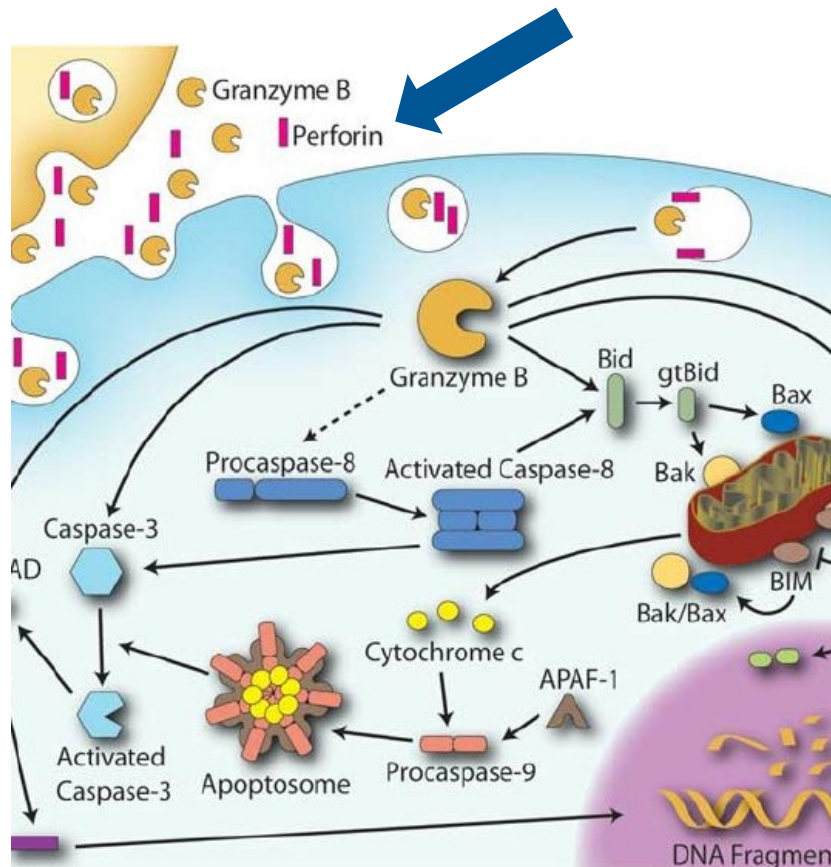


# NKG2D signalling



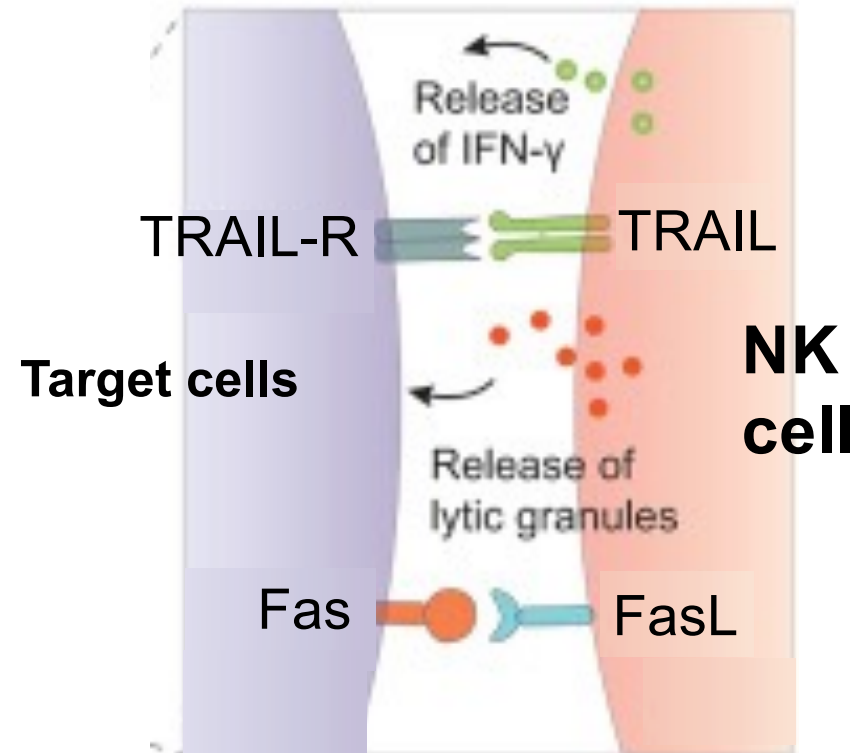
# Cellule NK ed i due pathways di morte cellulare della cellula bersaglio

## 1. Meccanismo mediato da perforine/granzimi



**Perforine** formano pori nelle membrane. Quando sono endocitate insieme ai granzimi all'interno di vescicole favoriscono il rilascio dei granzimi nel citoplasma.

**Granzimi:** serin-proteasi che attivano direttamente la caspasi 3 inducendo apoptosi.



## 2. Meccanismo mediato da Recettori di morte (Fas/FasL o TRAILR/TRAIL)