

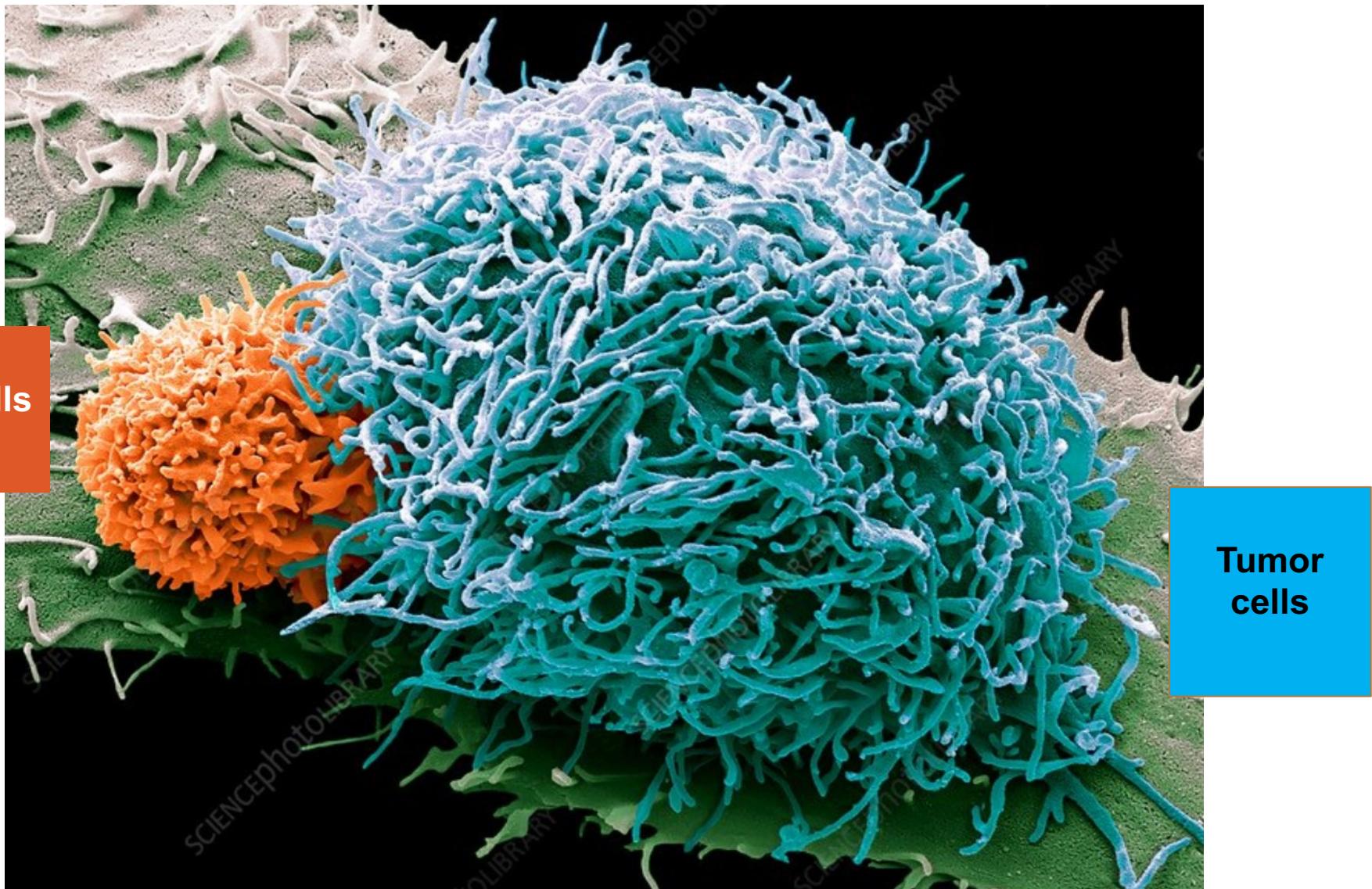
Codice OPIS 2025-26

KFFIQ8DY

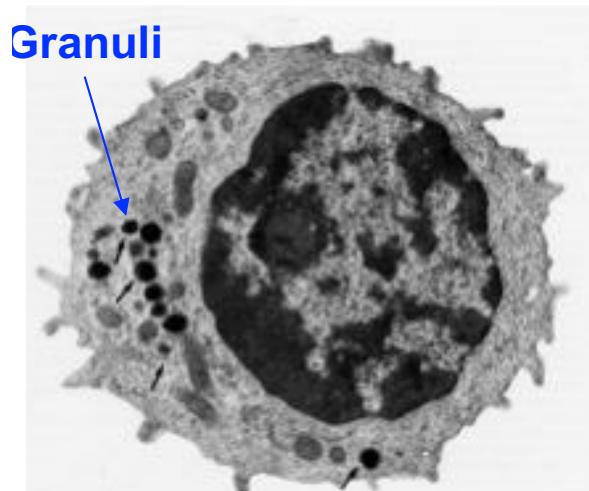
**MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI
DELLA RISPOSTA IMMUNE (1047783)**

SCIENZE BIOLOGICHE (30857)

Le cellule Natural Killer (NK cells)



Grandi linfociti granulari



CD16+ CD56+ TCR/CD3-

-**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:

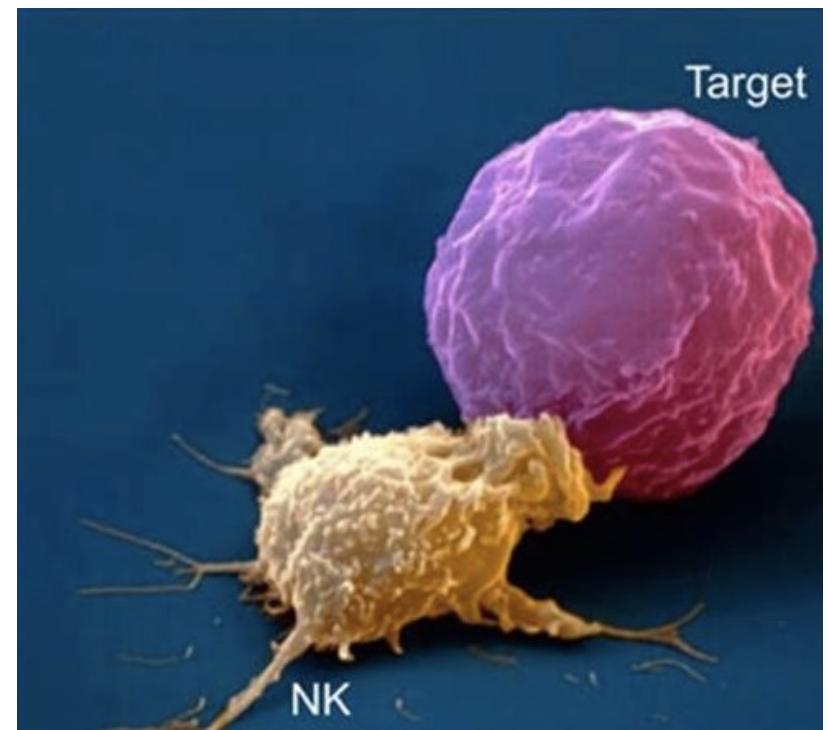
- Uccisione cellule infettate
- Rigetto dei trapianti
- Uccisione cellule tumorali e metastatiche

Fonte di IFN γ : potenziamento attività
macrofagica e differenziamento Th1

Cellule Natural Killer (NK)

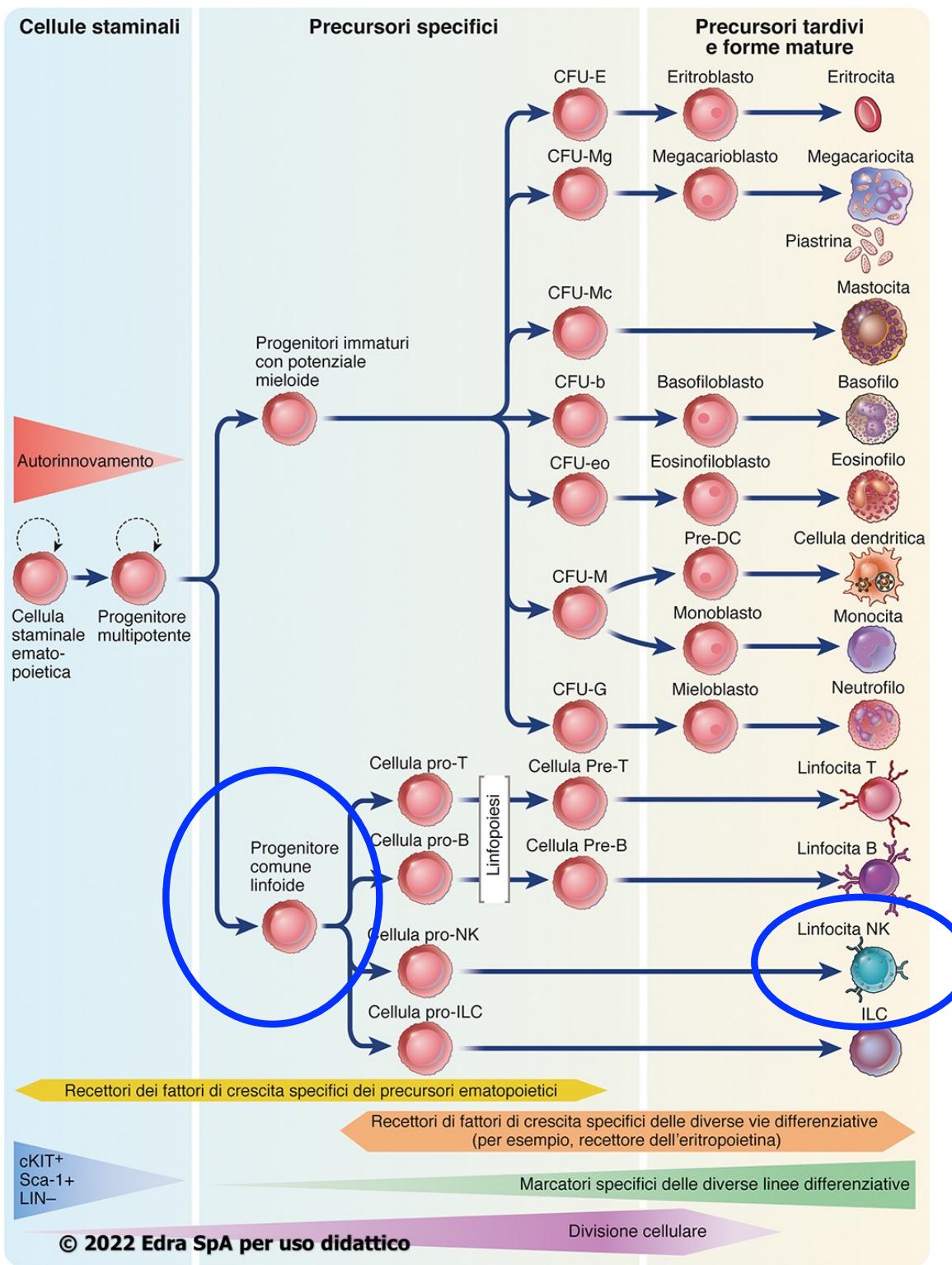
Cellule linfoidi innate (ILC1)

- 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**).



Ematopoiesi

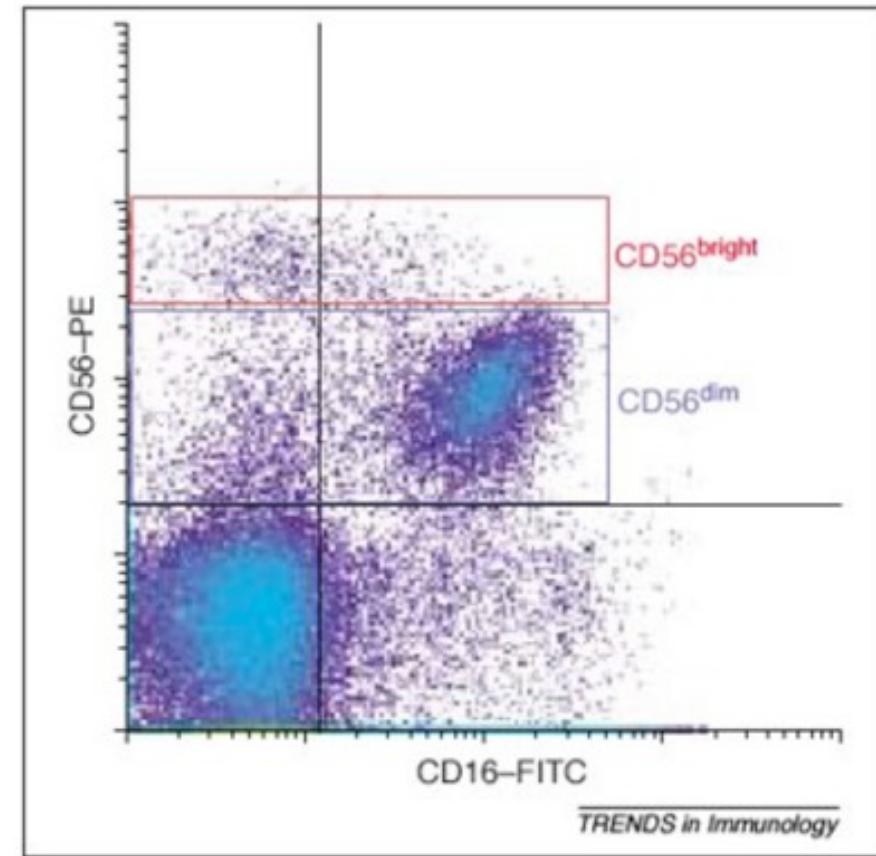
Questo albero ematopoietico illustra lo sviluppo dei principali stili cellulari del sangue



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

Origine e differenziamento

- **Progenitore linfoide comune del midollo osseo $CD34^+$ / $c\text{-}kit^+$ / $Flt3^+$**
- **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

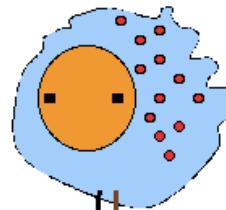


Linfocita T



CD3+

Cellula NK

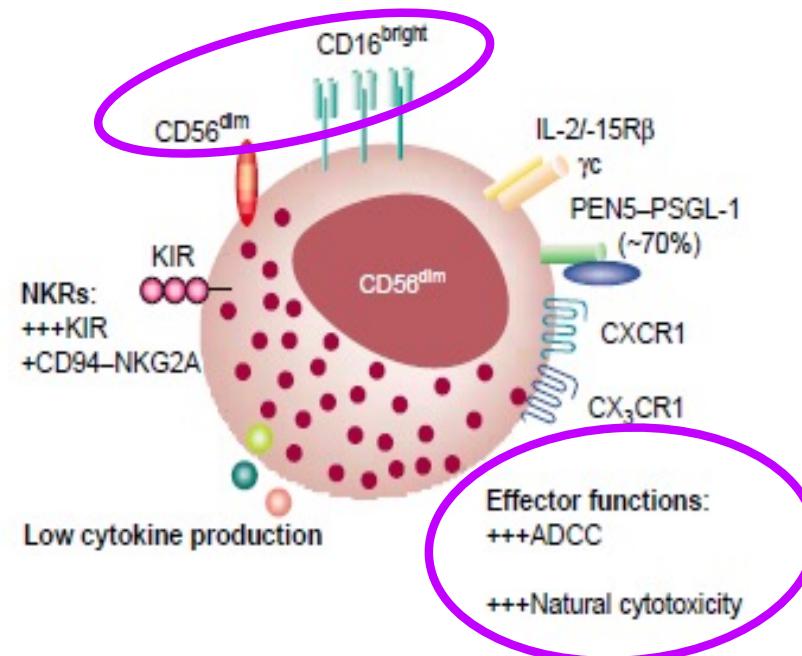
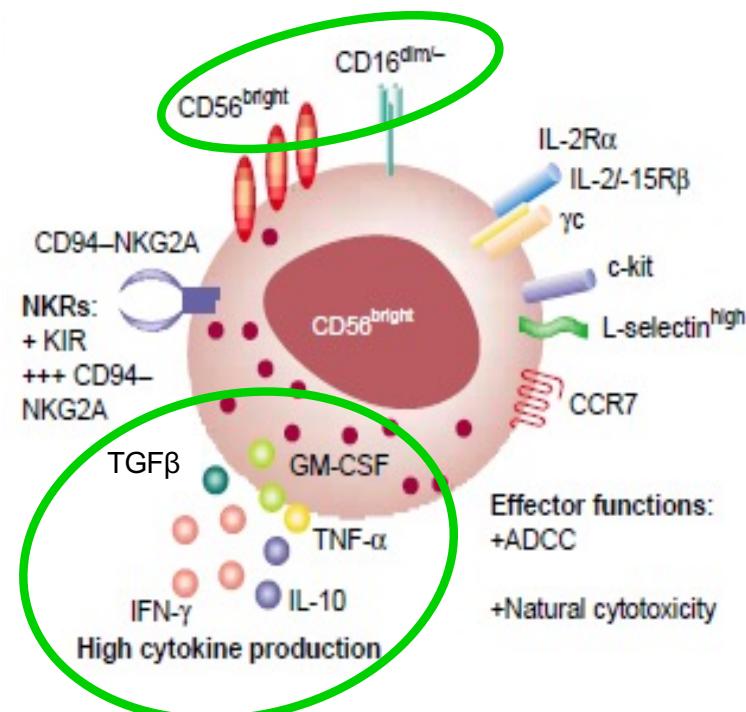


CD56+CD16+

Cellule NK

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

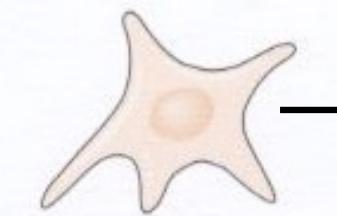
- L'attivazione è finemente regolata da segnali trasmessi da recettori attivatori ed inibitori e potenziata dalle citochine.
- L'attivazione tramite recettori attivatori induce le funzioni effettive (lisi citotossica, produzione di citochine).



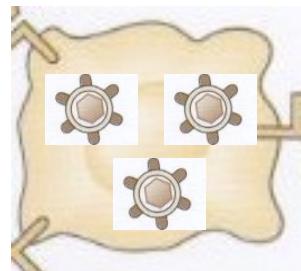
CD56 e CD16 sono i marcatori caratteristici che identificano due subset diversi di cellule NK con funzioni effettive distinte



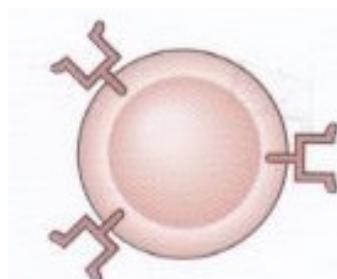
Citochine importanti per le cellule NK



Macrofago e DC
(DC plasmacitoidi)



cellula infettata da virus



linfocita T

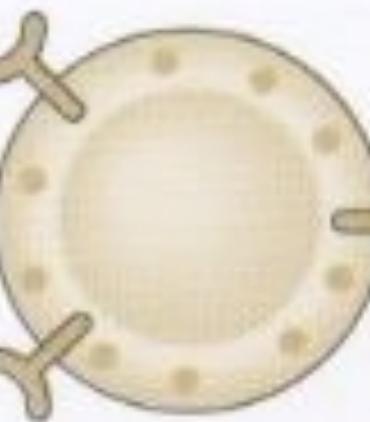
IL-15 (importante per lo sviluppo delle NK cells)

IL-12

IL-18

IFN α/β

IL-2



cellula NK
diversi subsets

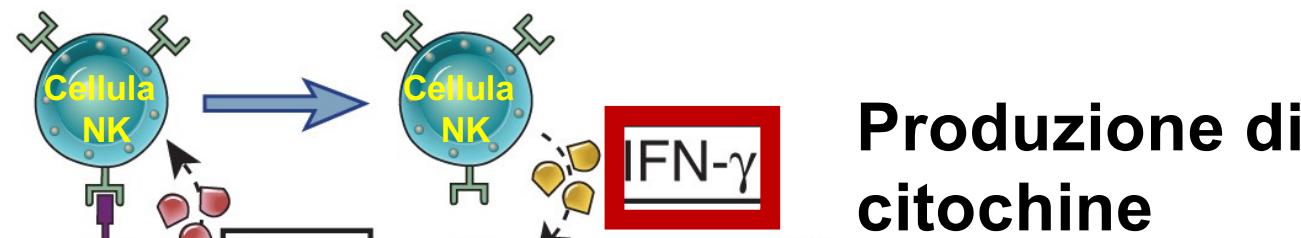
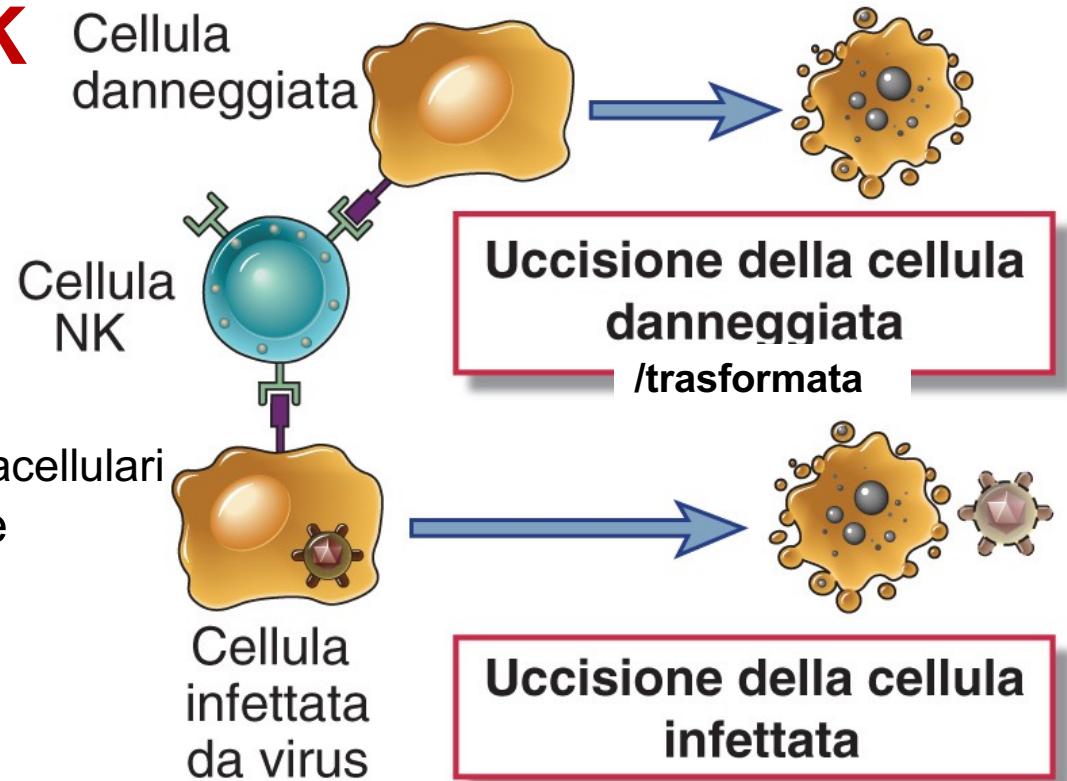
- proliferazione
- citotossicità
- **IFN γ** e TNF α
- GM-CSF
- MIP1 α e MIP1 β
- TGF- β
- chemochine

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



Macrofago
con microbi
fagocitati

Uccisione
dei microbi
fagocitati

Produzione di
citochine

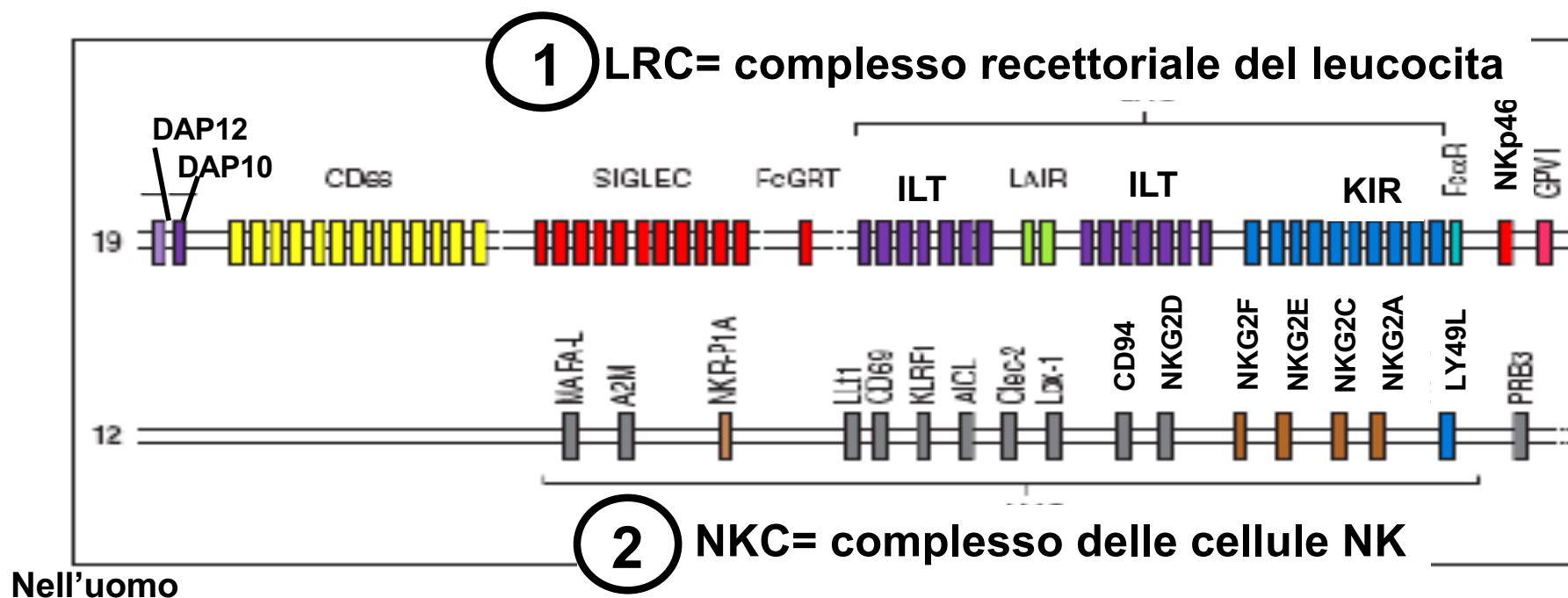
I recettori attivatori ed inibitori delle NK (*germline* ma polimorfici)

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

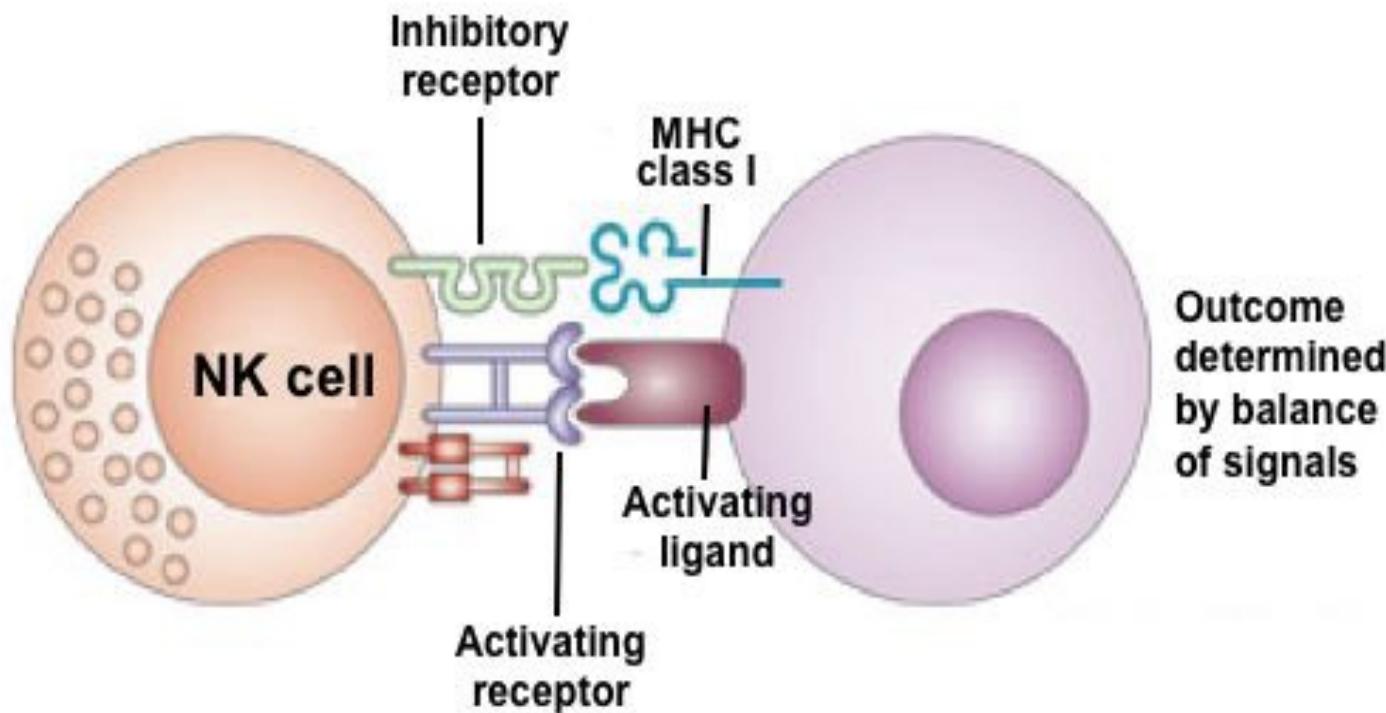
Recettori inibitori: Riconoscono le molecole **MHC di classe I self** → **bloccano la citotossicità**. (Le cellule infettate o alterate hanno livelli bassi di espressione delle molecole MHC di classe I)

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

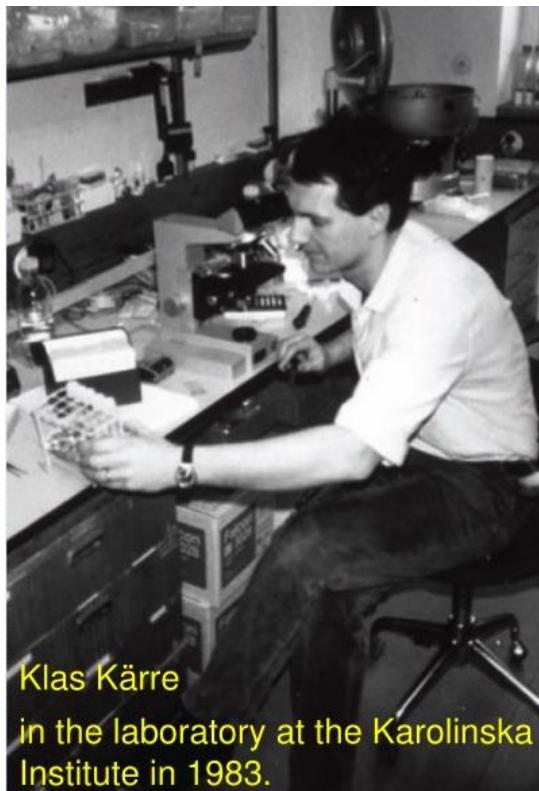


La specificita' delle NK e' basata sul riconoscimento del:

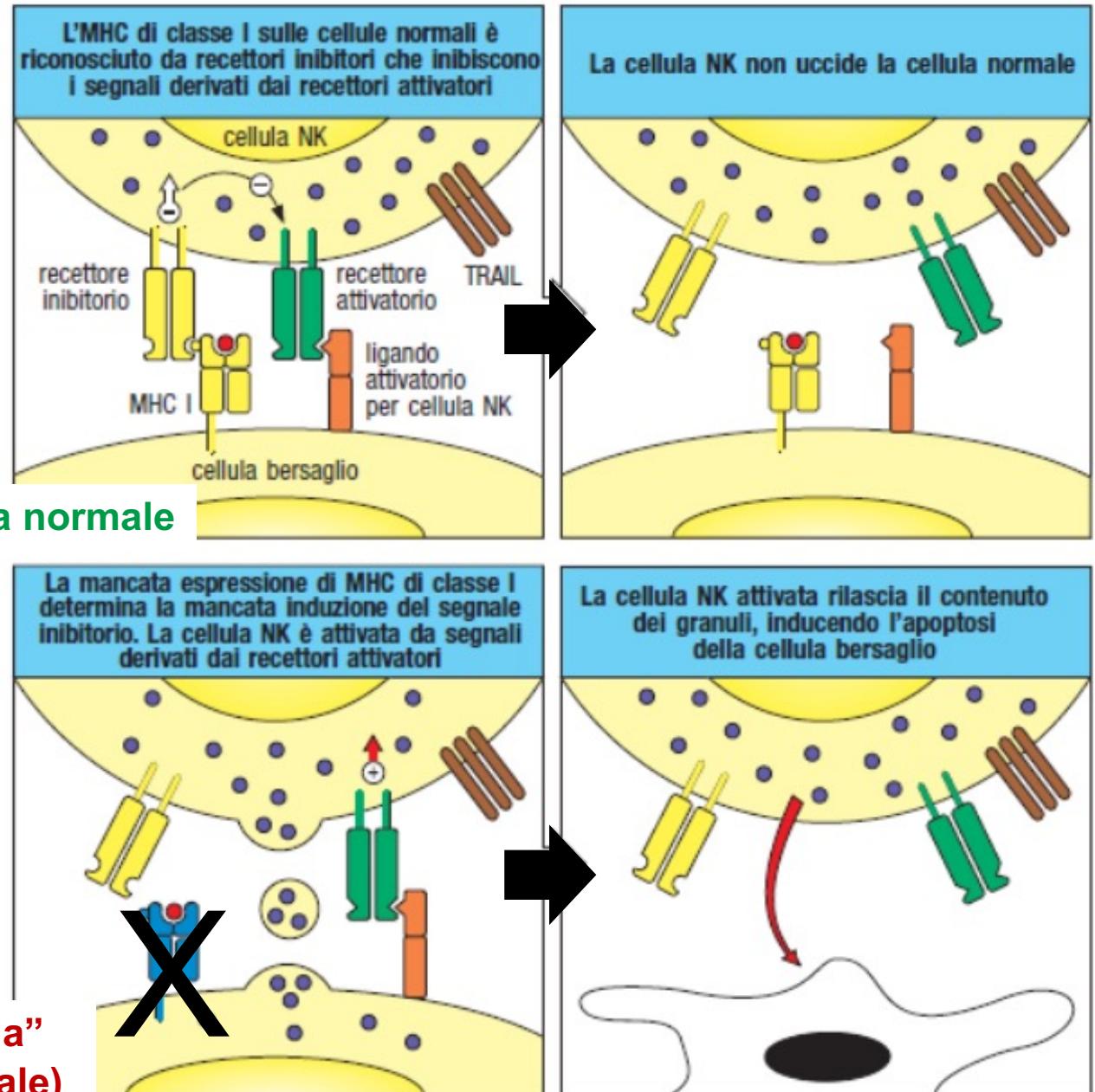
- missing self
- self alterato/self modificato

Riconoscimento delle cellule “anomale” da parte delle cellule NK

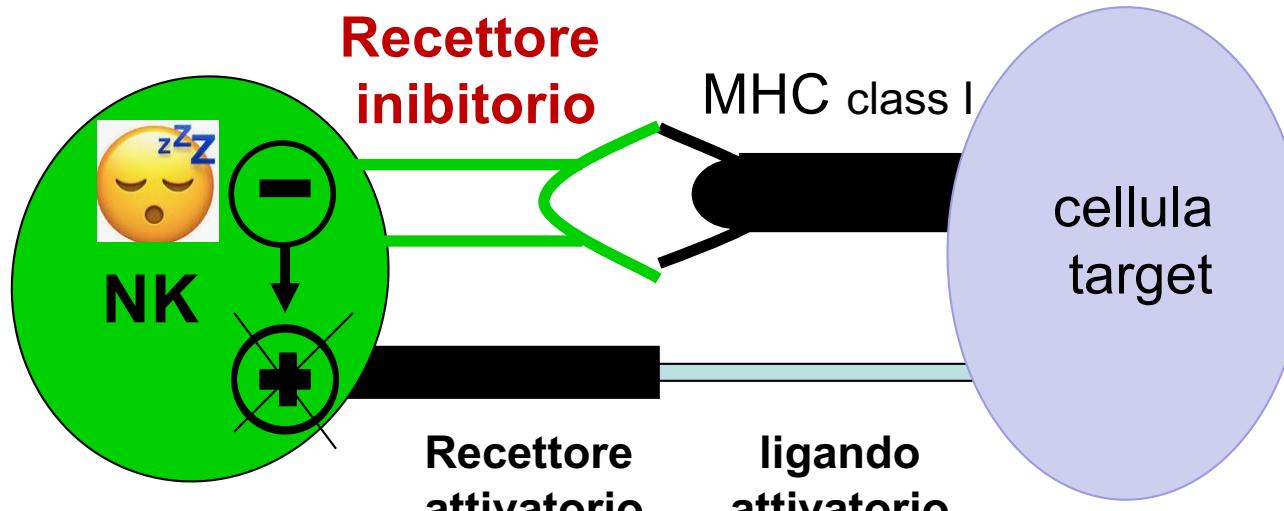
Teoria del “missing self” di Klas Kärre è alla base del meccanismo di attivazione delle cellule NK



Cellula “anomala”
(infettata o tumorale)

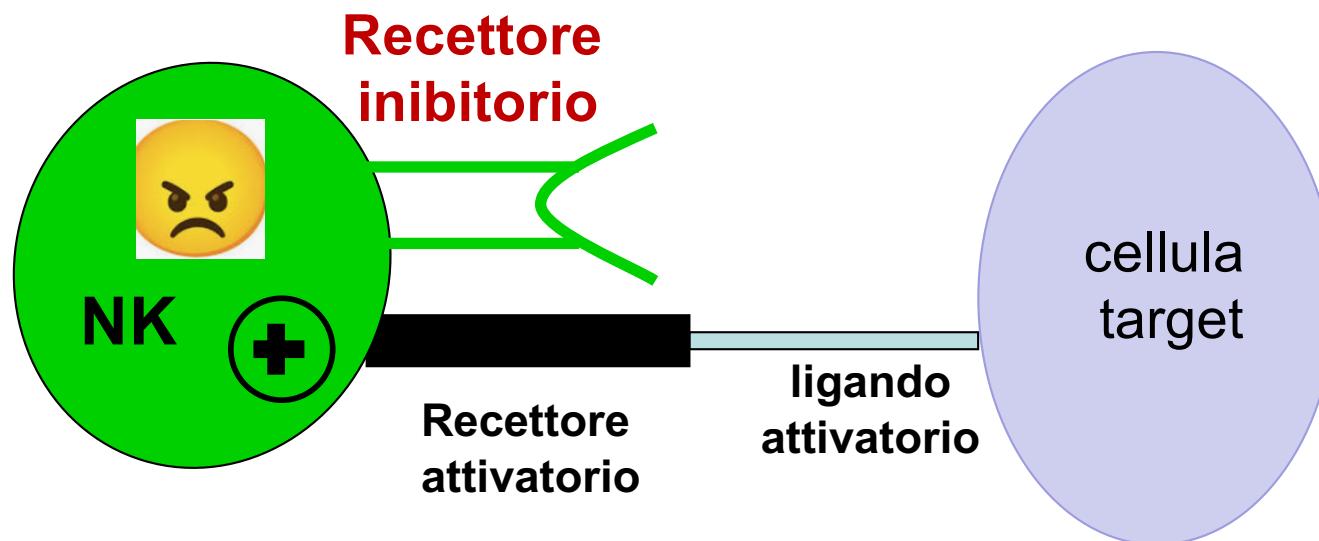


Come agiscono i recettori inibitori delle cellule NK



Inibizione

Non c'è lisi
della
cellula target

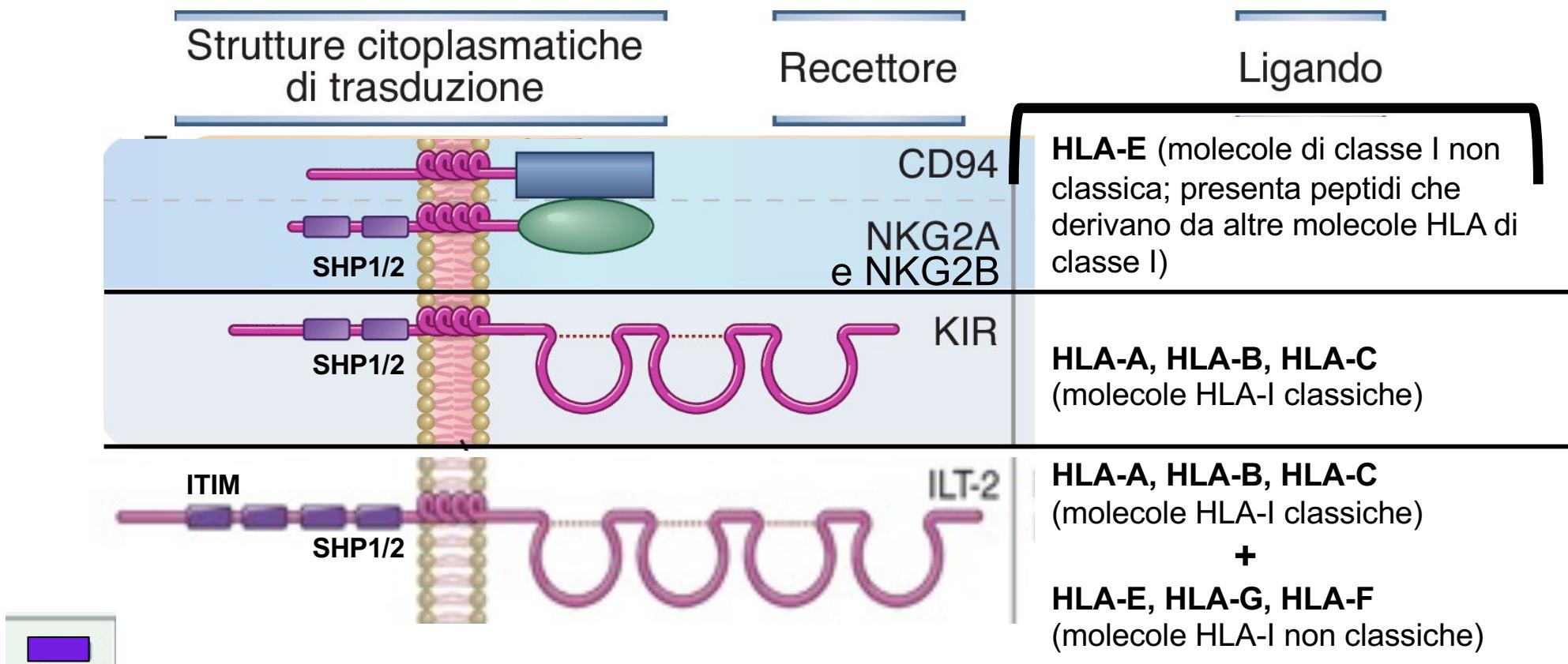


NON c'è inibizione

Lisi
della cellula target

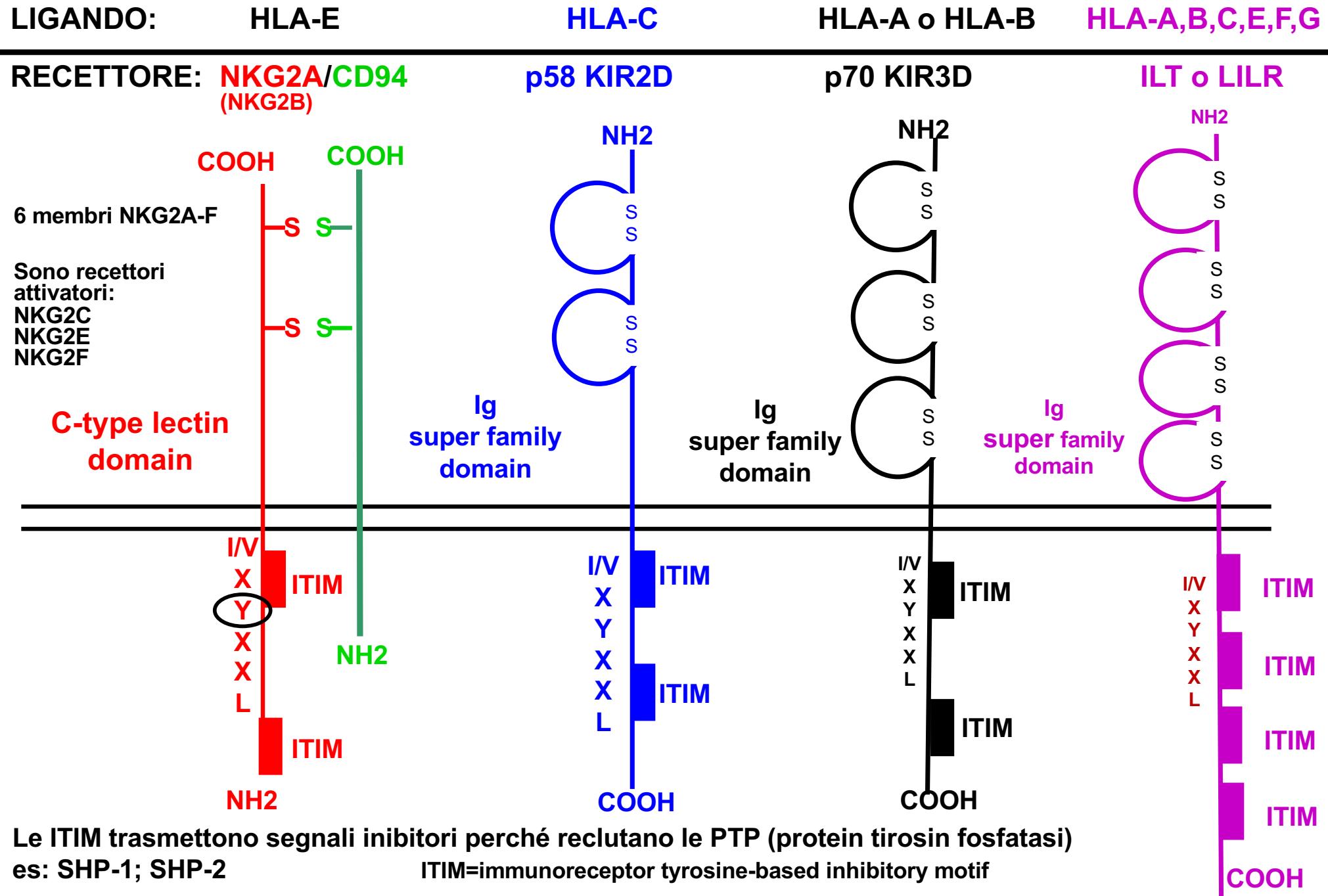
Recettori NK inibitori

- **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



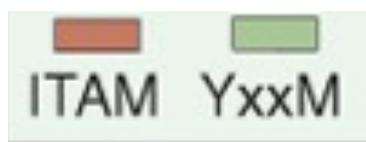
ITIM= immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif;
motivi inibitori contenenti **Tyr → pTyr** reclutano fosfatasi

Recettori NK inibitori



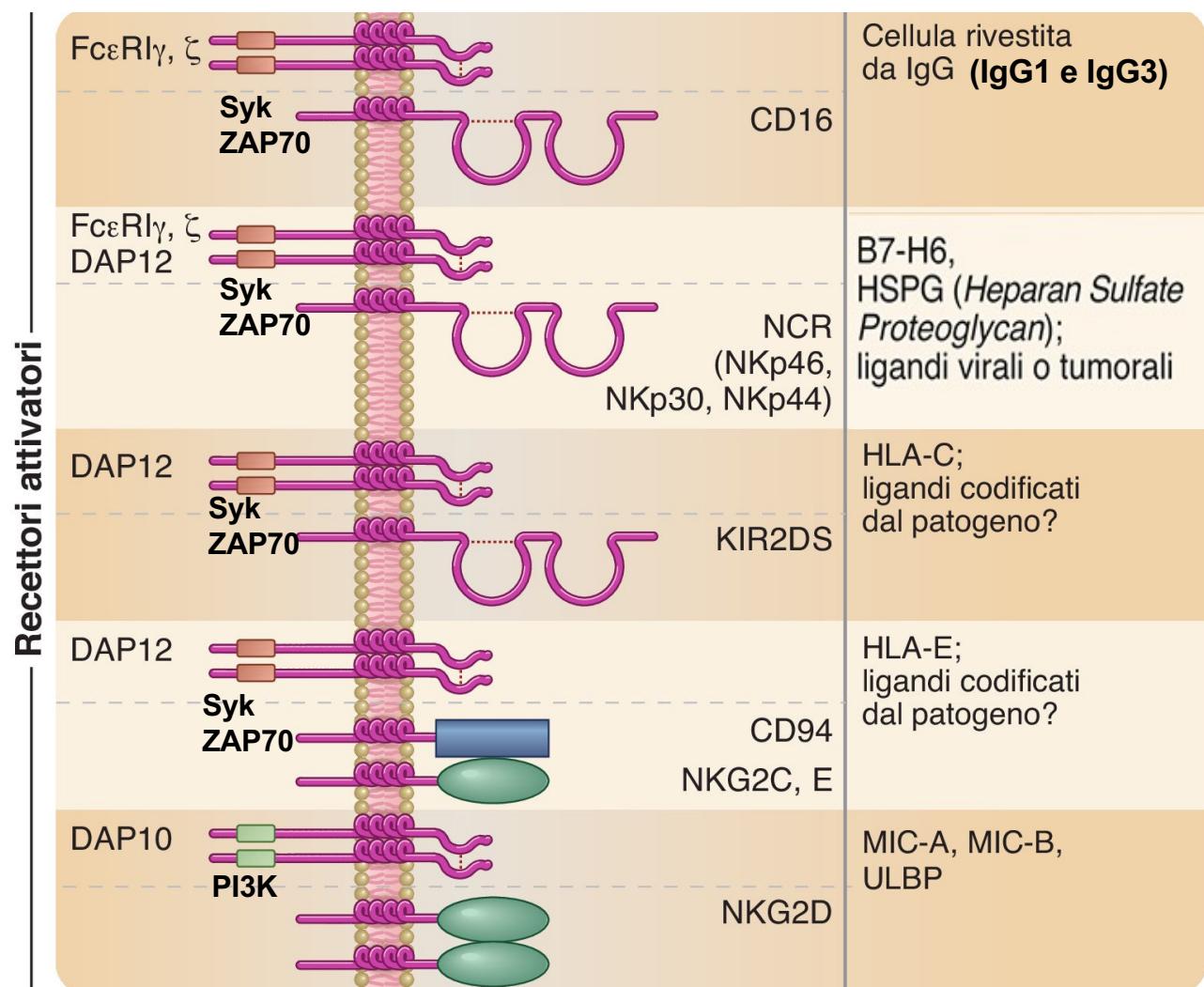
Recettori NK attivatori

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



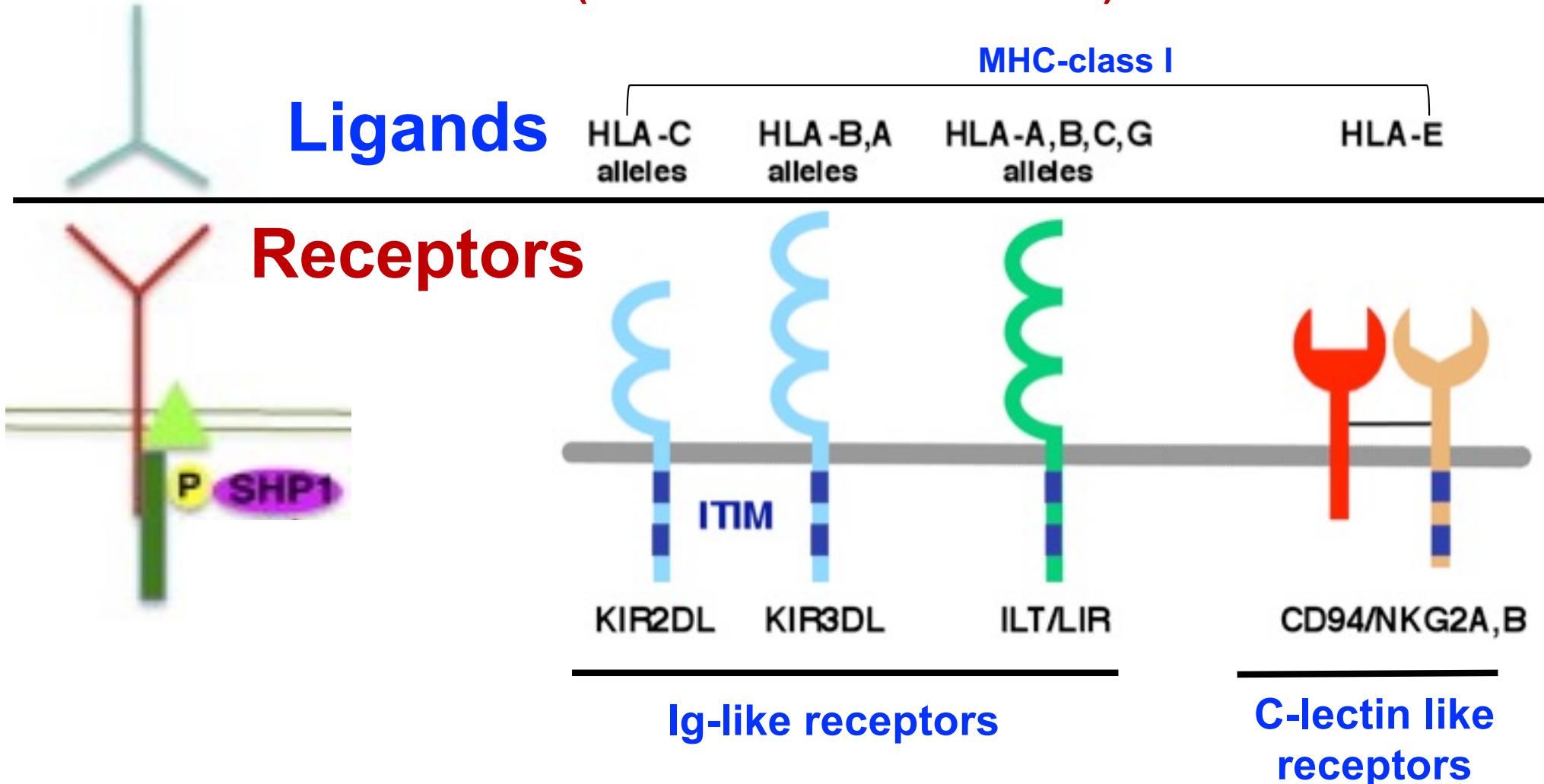
ITAM= motivi attivatori contenenti
Tyr→pTyr reclutano **chinasi**
(immunoreceptor tyrosine
based activating motif)

YxxM: reclutano subunità p85
della **PI3K**



I recettori inibitori delle NK

(riconoscono MHC-class I)

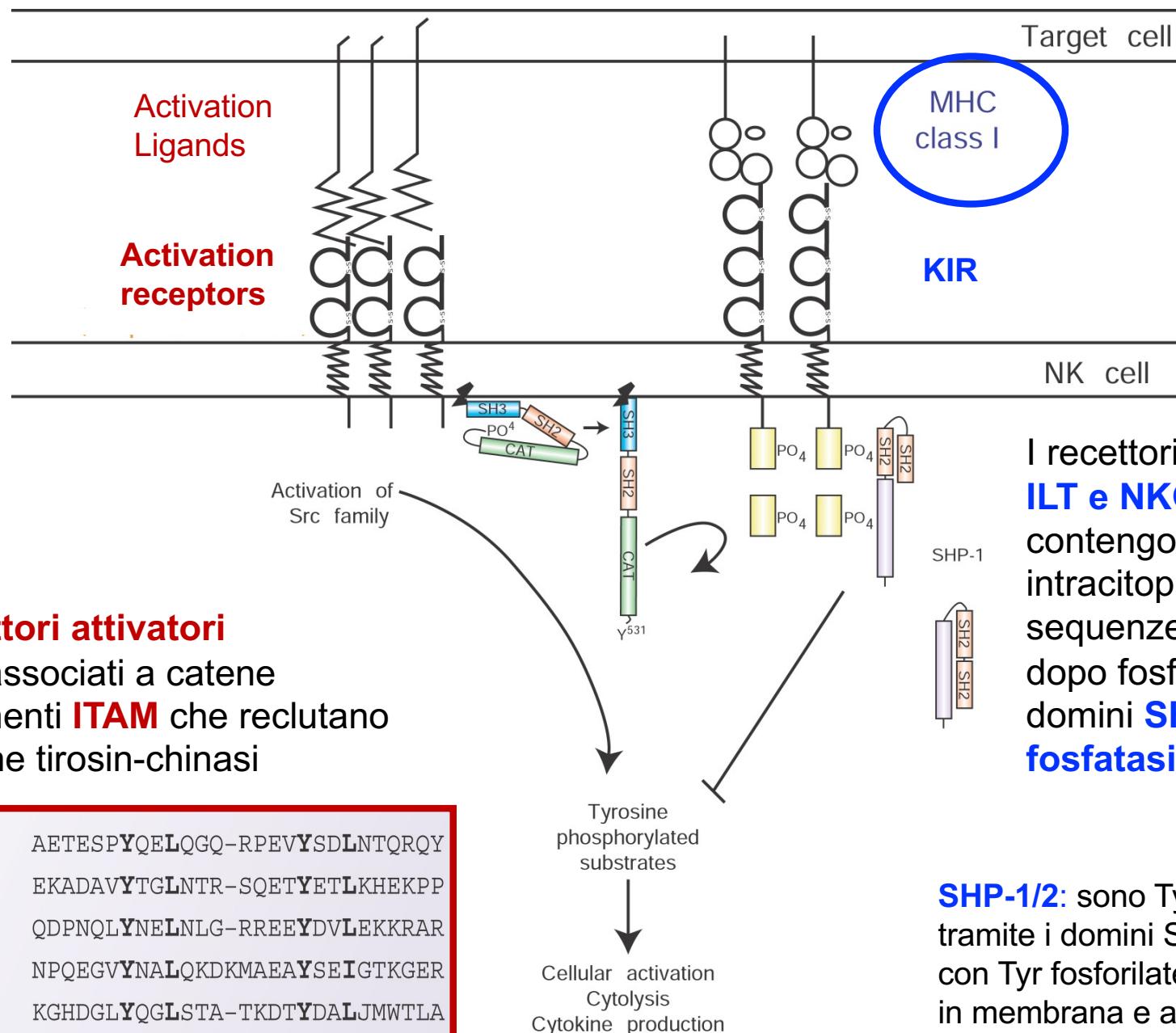


Le ITIM trasmettono segnali inibitori perché, dopo fosforilazione delle Tyr ad opera delle chinasi della famiglia Src, reclutano PTP (protein tirosin fosfatasi) quali SHP-1 e SHP-2

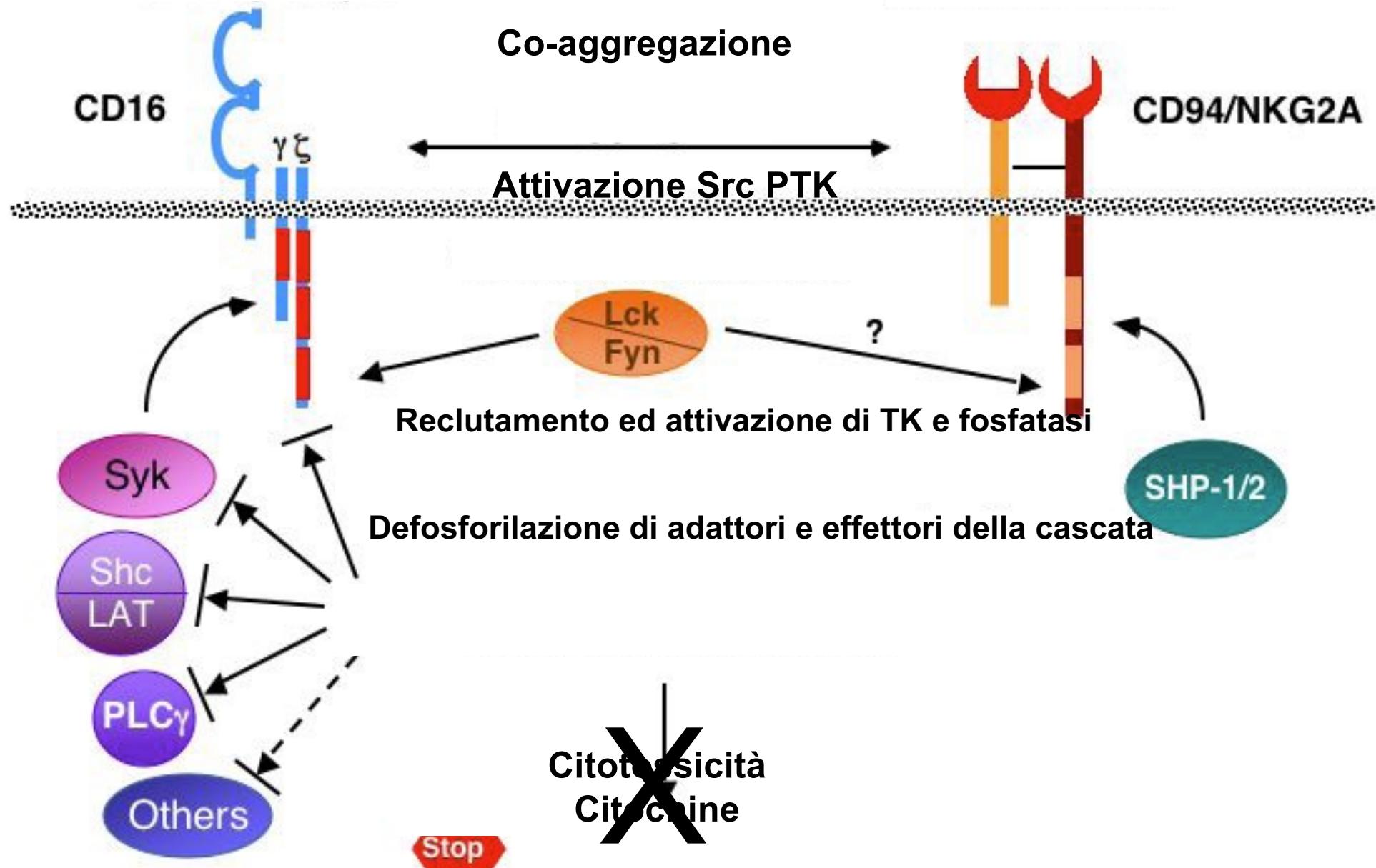
ITIM=immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif

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

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



Meccanismo di inibizione mediato da MHC-I

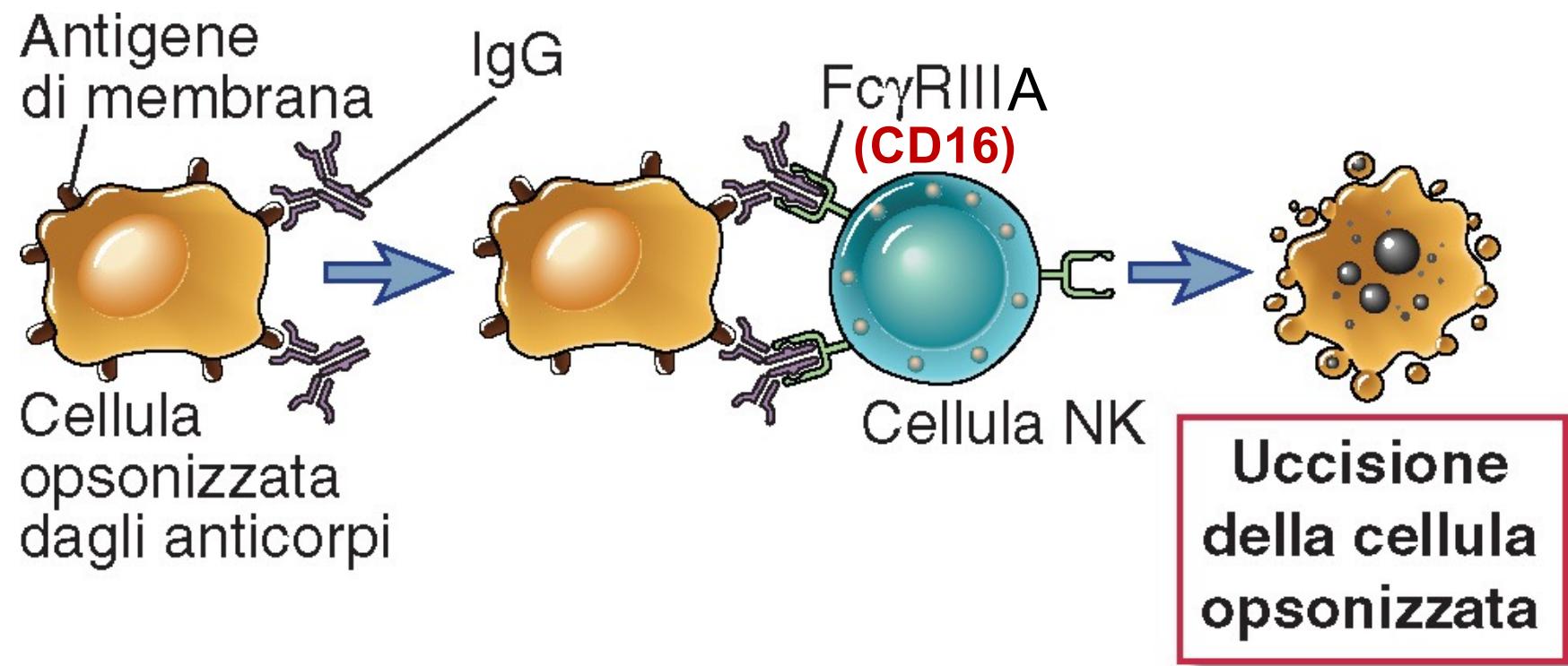


Recettore attivatorio CD16 induce l'ADCC

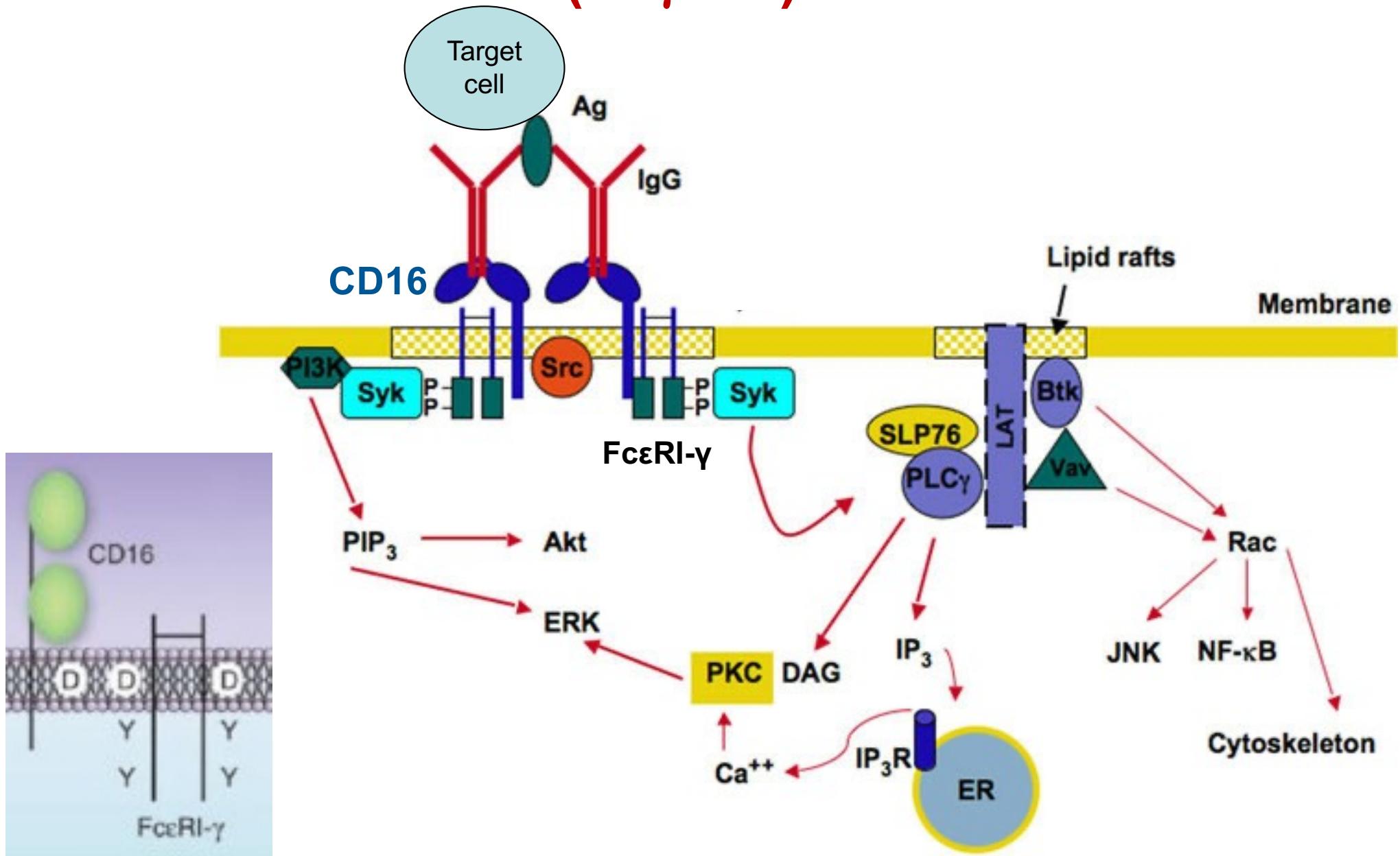
(citotossicità cellulare mediata da anticorpi)
meccanismo di lisi di cellule bersaglio infettate

Cellula effettrice= NK

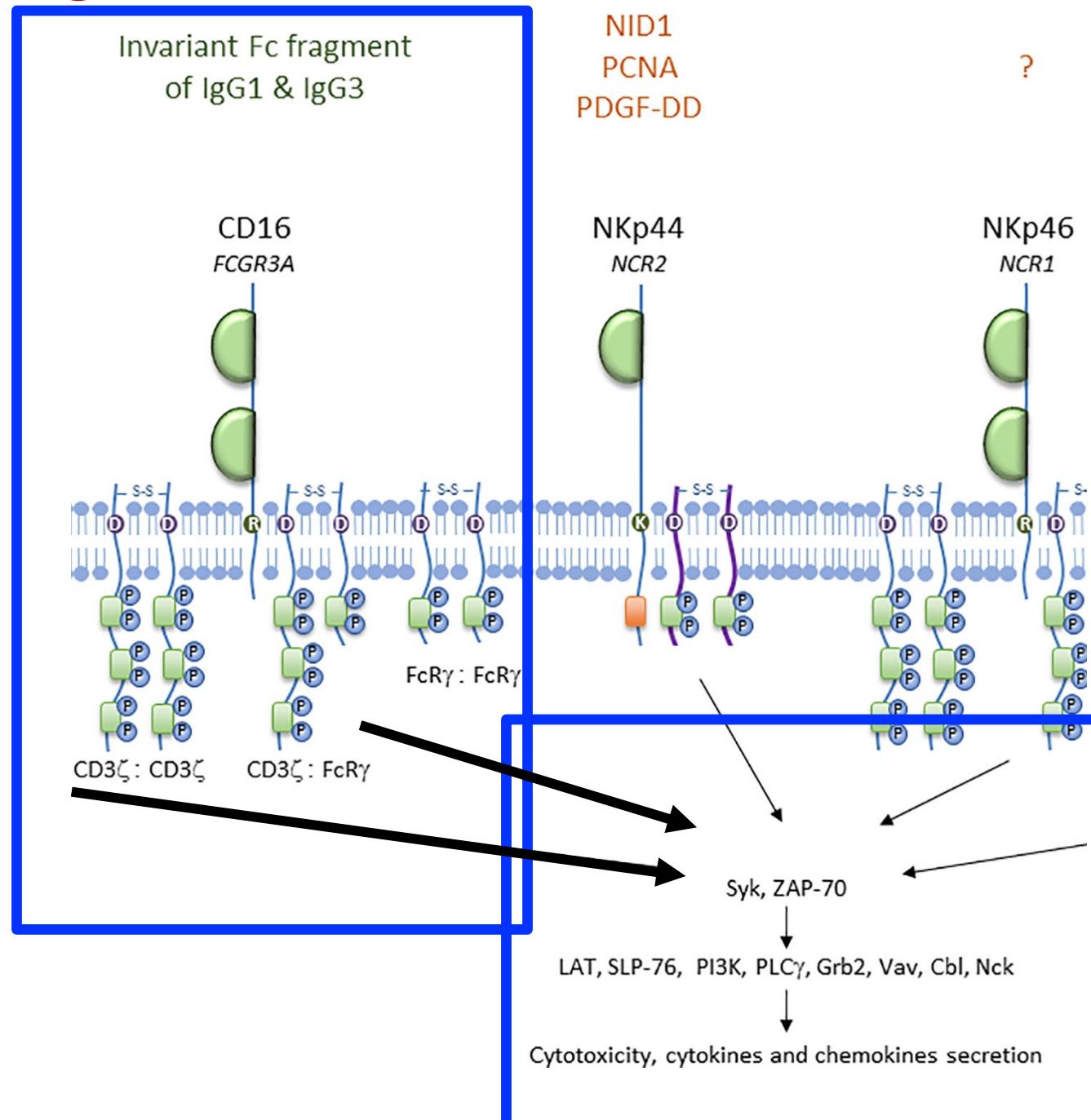
Cellula bersaglio=cellula opsonizzata da IgG1 e IgG3



Segnali di attivazione indotti dal CD16 (Fc γ RIII)



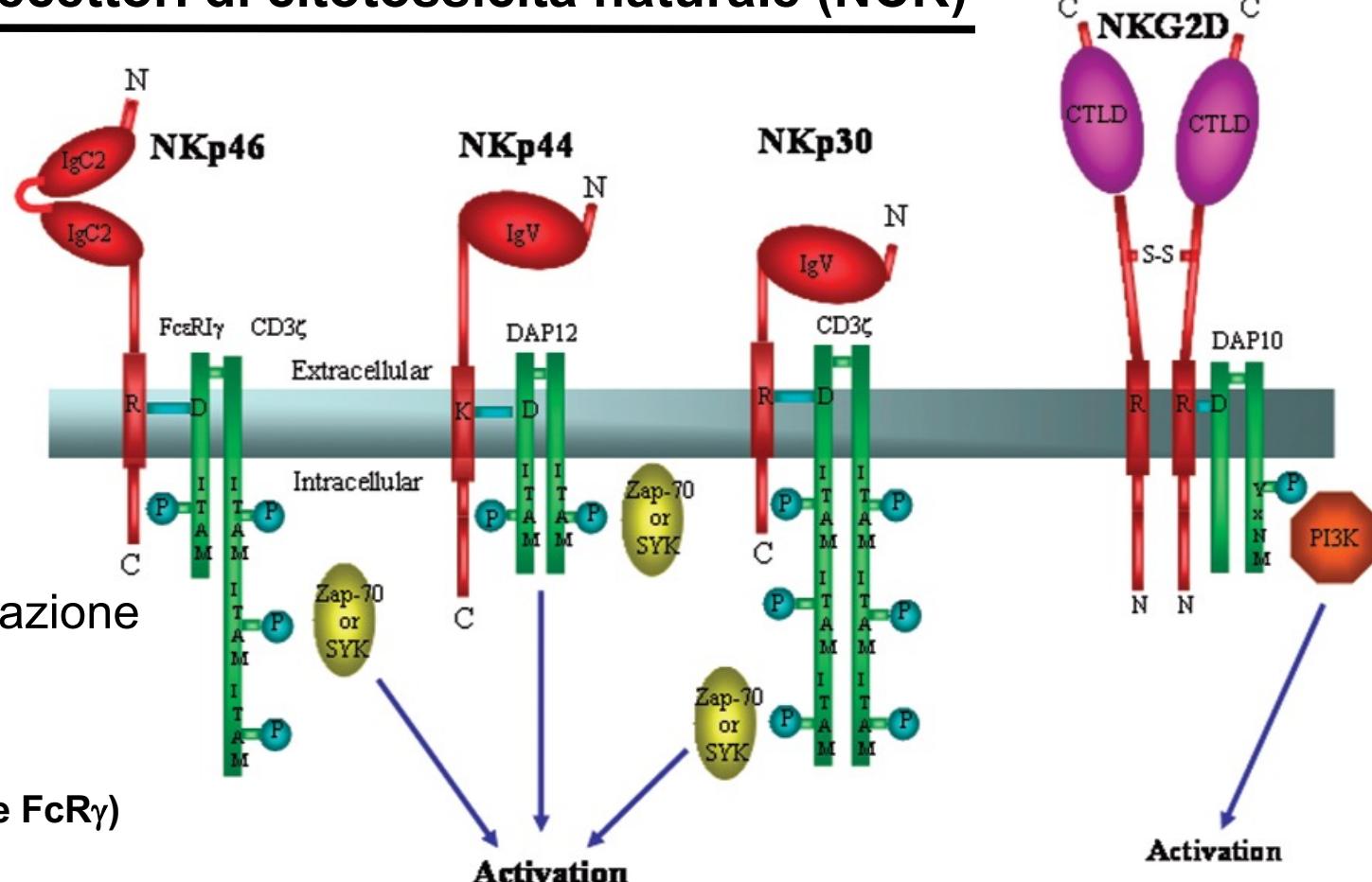
Segnali di attivazione indotti dal CD16 (Fc γ RIII)



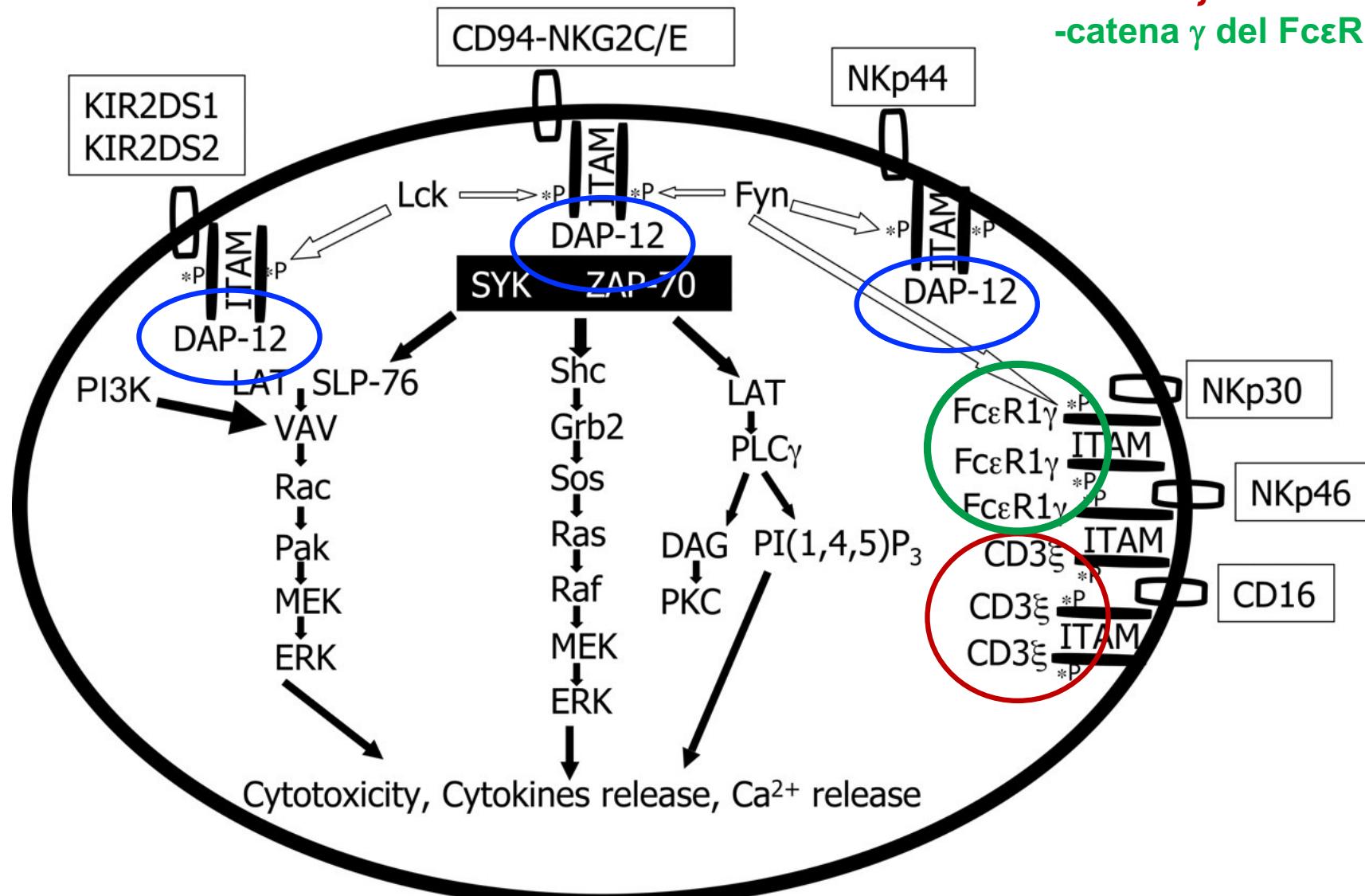
Recettori attivatori e signaling domains

Recettore lectinico tipo C

Recettori di citotossicità naturale (NCR)



Recettori attivatori basati su ITAM



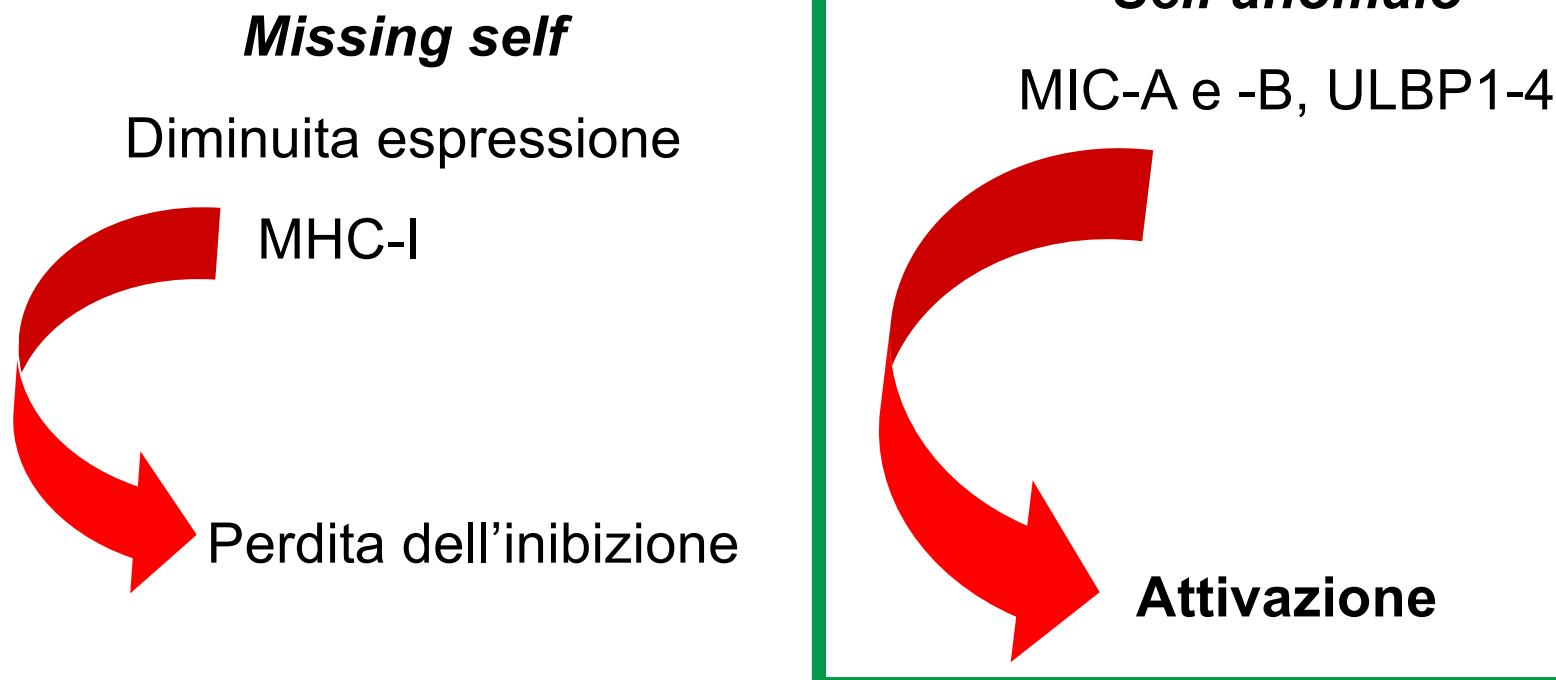
Catene per l'attivazione contenenti ITAM:

-DAP12

-catena ζ del CD3

-catena γ del FcεRI (e FcRγ)

Attivazione delle NK



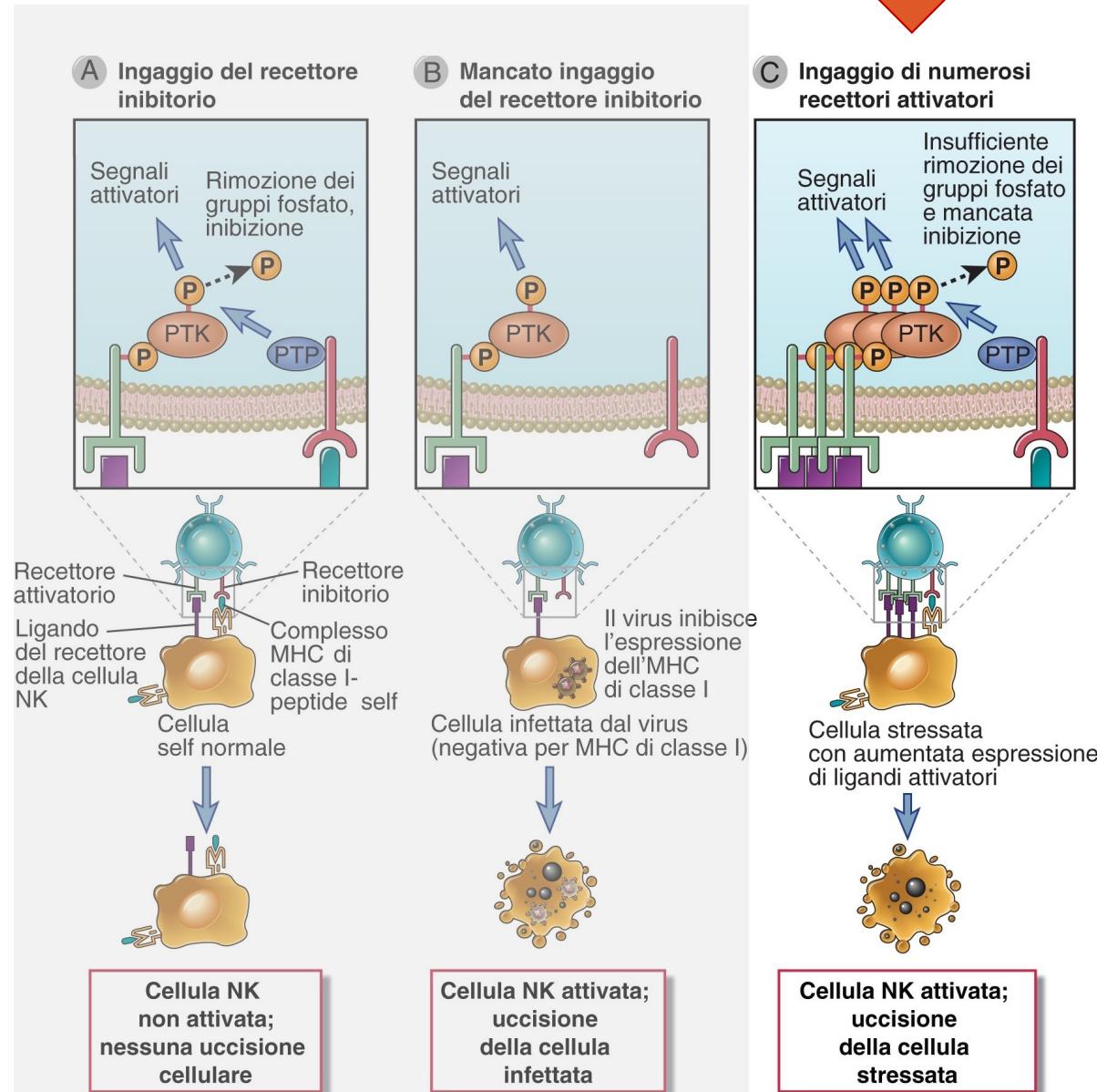
Attivazione delle cellule NK da stress/infezione/trasformazione

(ligandi attivatori ingaggiano numerosi recettori attivatori)

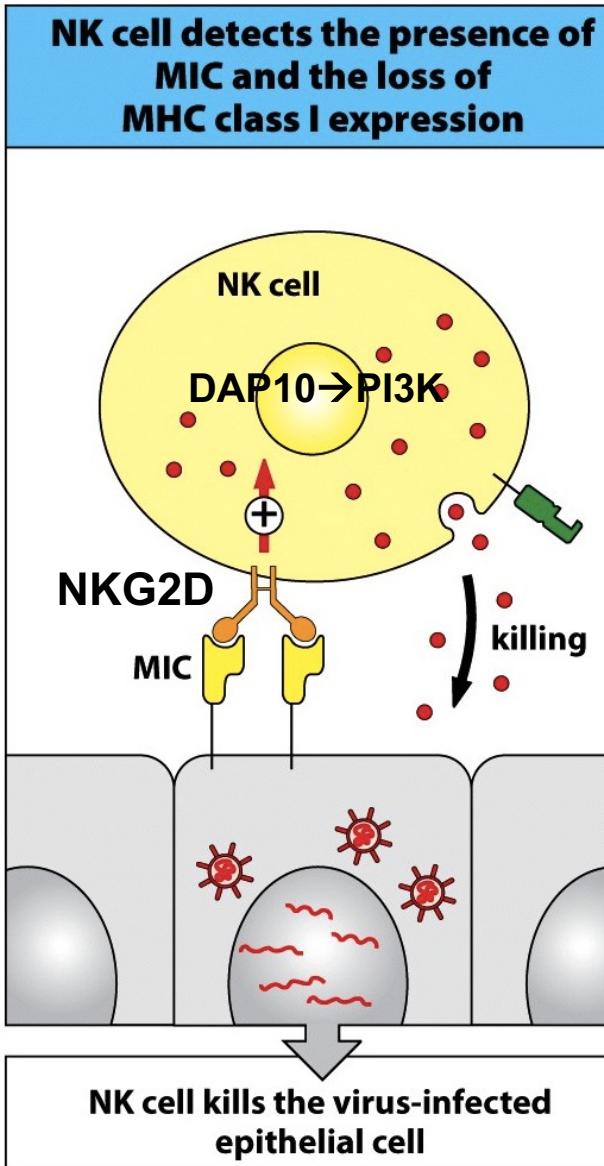
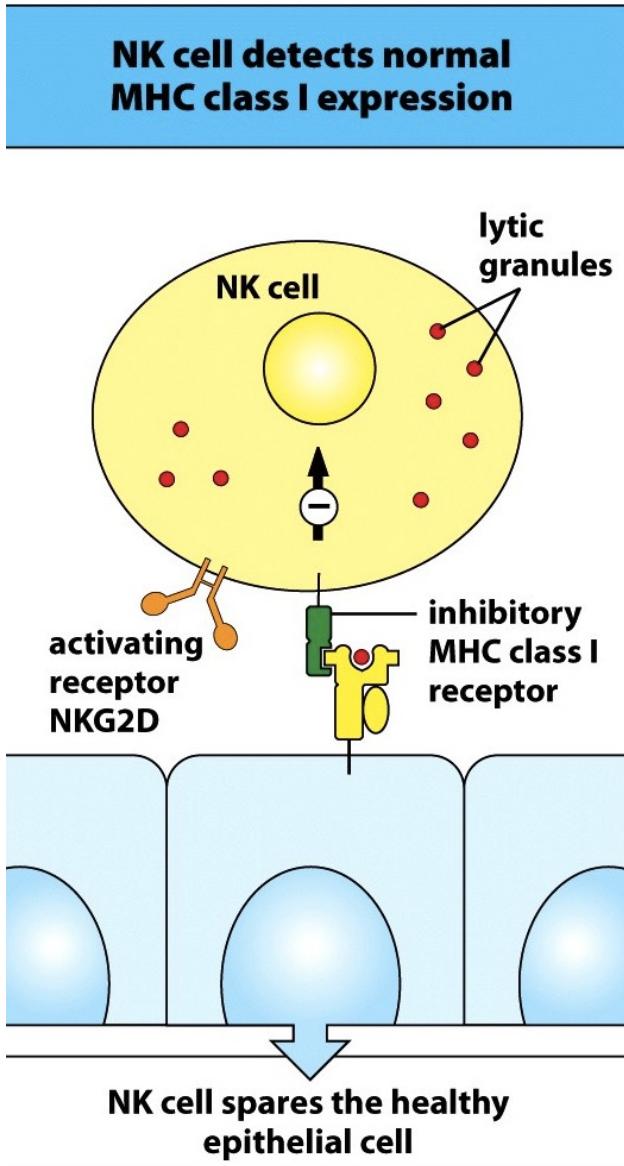


PTK: protein-tirosin chinasi

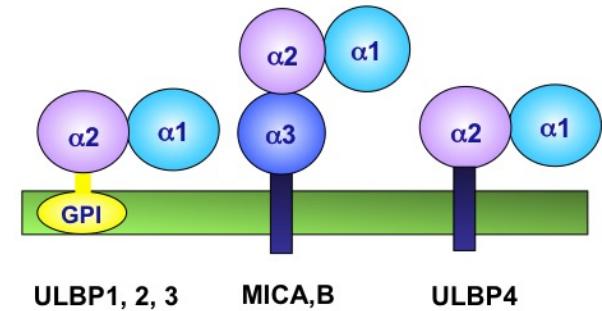
PTP: protein-tirosin fosfatasi



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

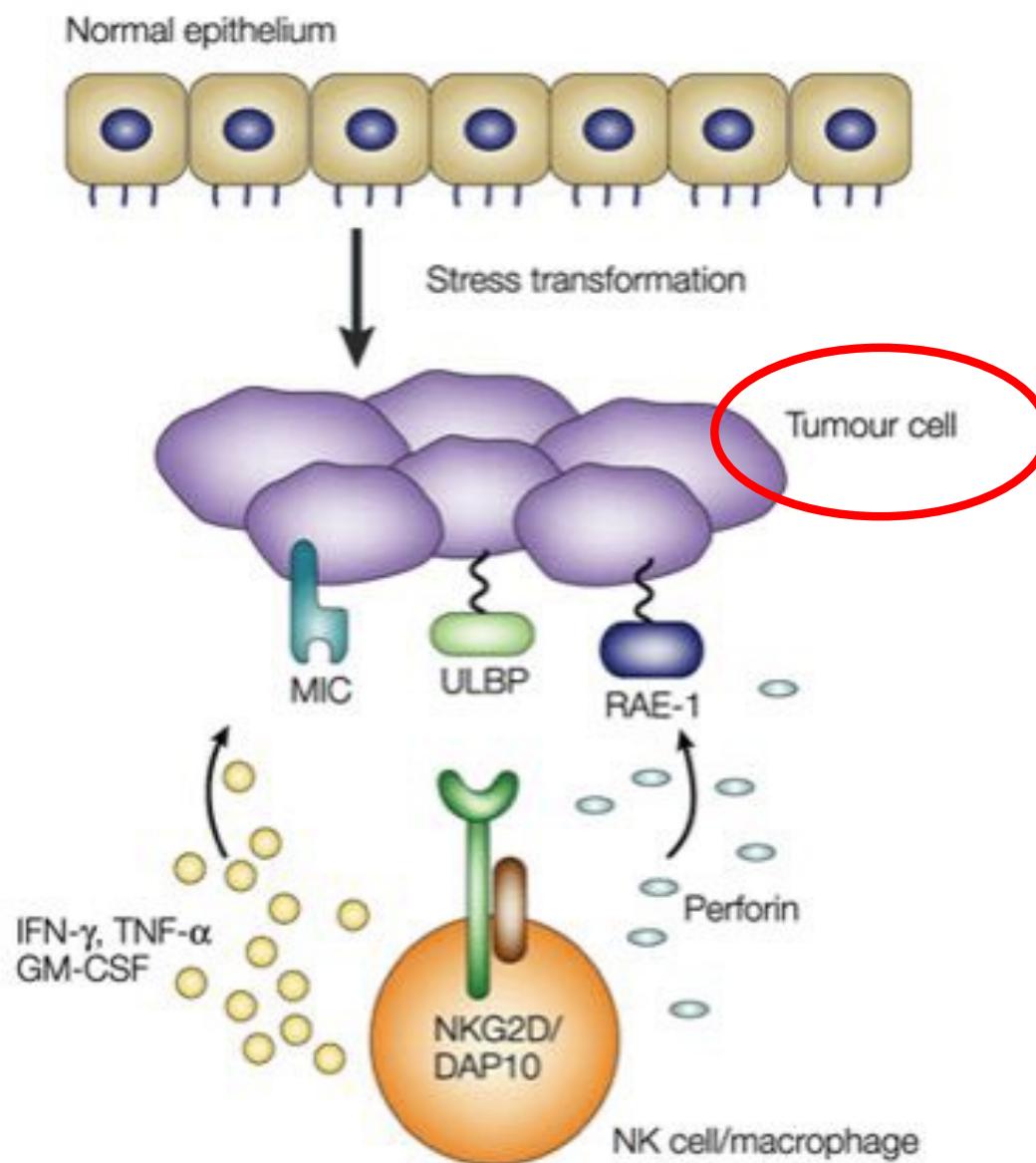


I ligandi di NKG2D sono espressi dalle cellule in risposta alle infezioni, allo stress cellulare, metabolico, al danno al DNA o in caso di trasformazione neoplastica

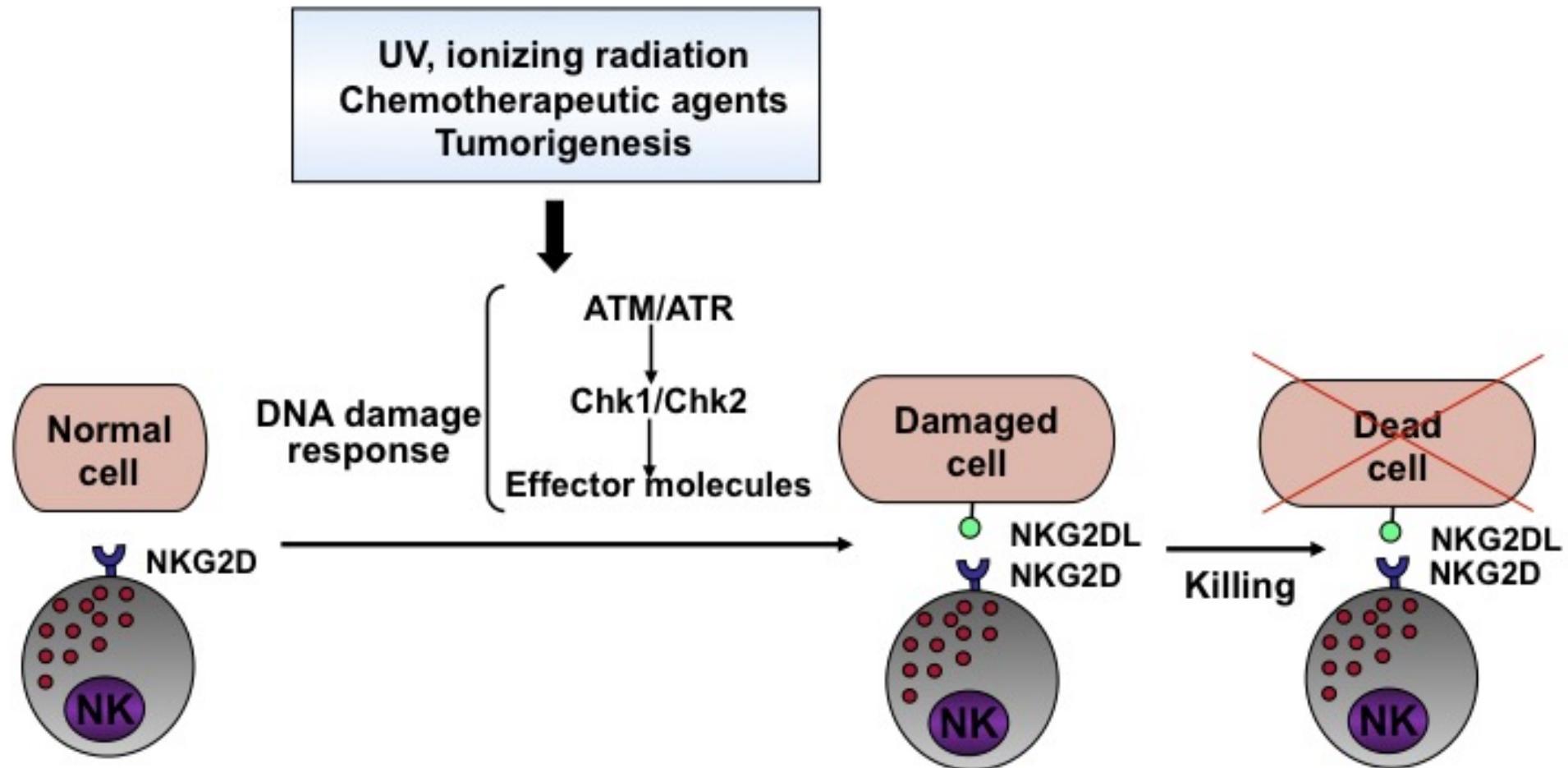


- Espresso a bassi livelli nei tessuti sani
- Simili alle MHC-I ma non associano peptidi o β 2-microglobulina

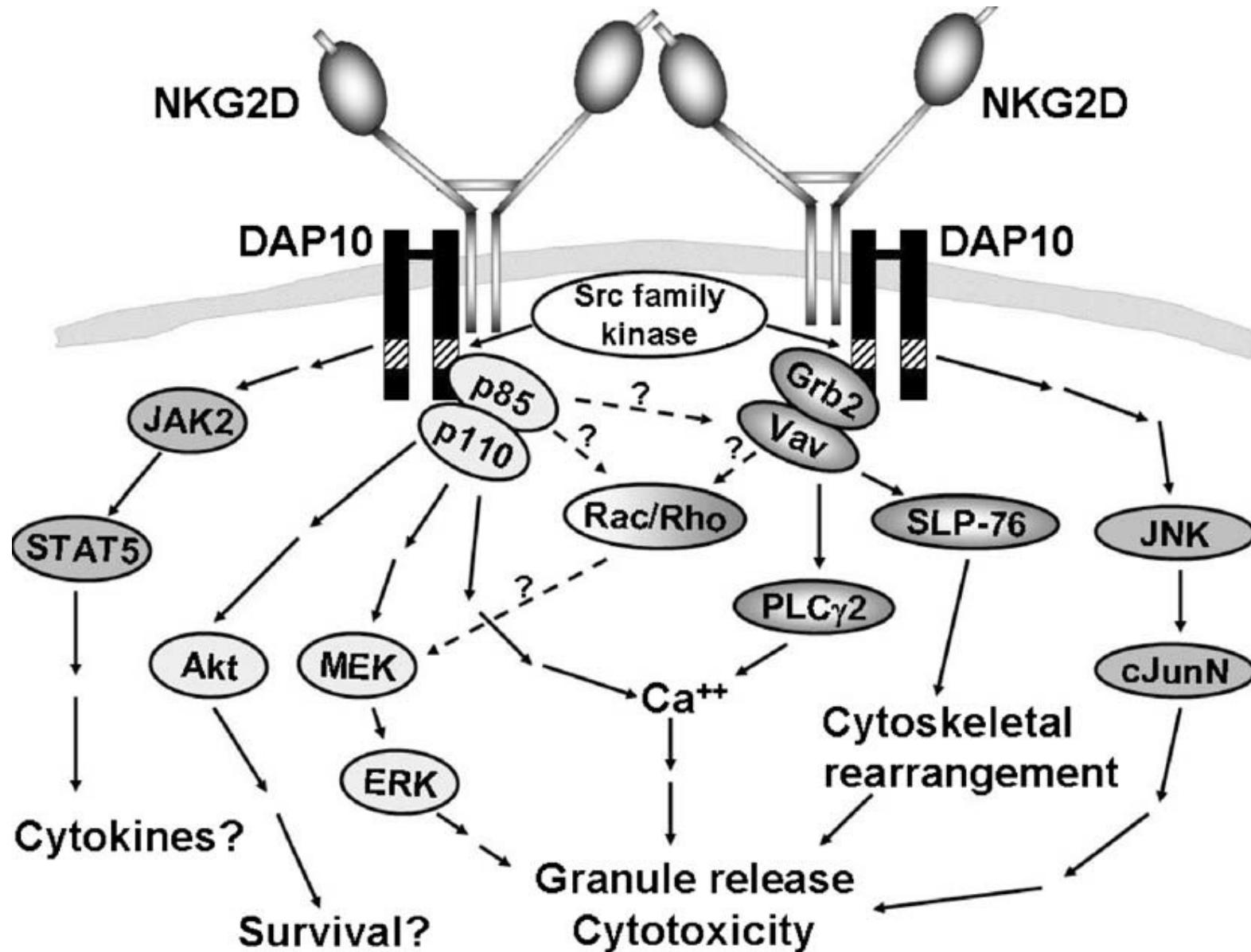
NKG2D riconosce ligandi espressi da cellule alterate



Lo stress genotossico induce i ligandi di NKG2D

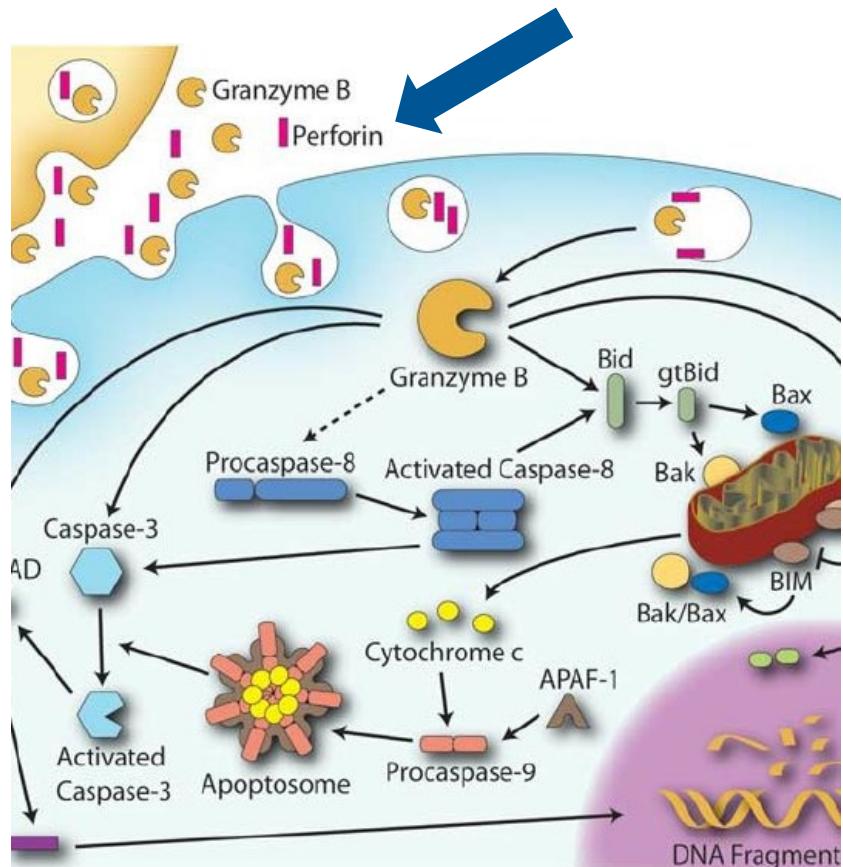


NKG2D signalling



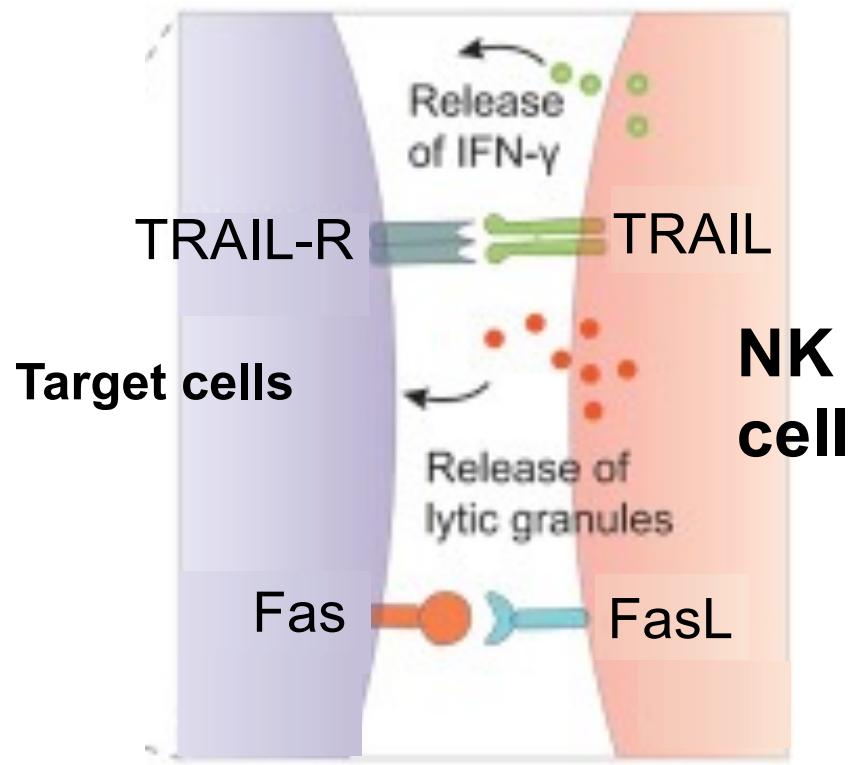
Cellule NK ed i due pathways di morte cellulare della cellula bersaglio

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)