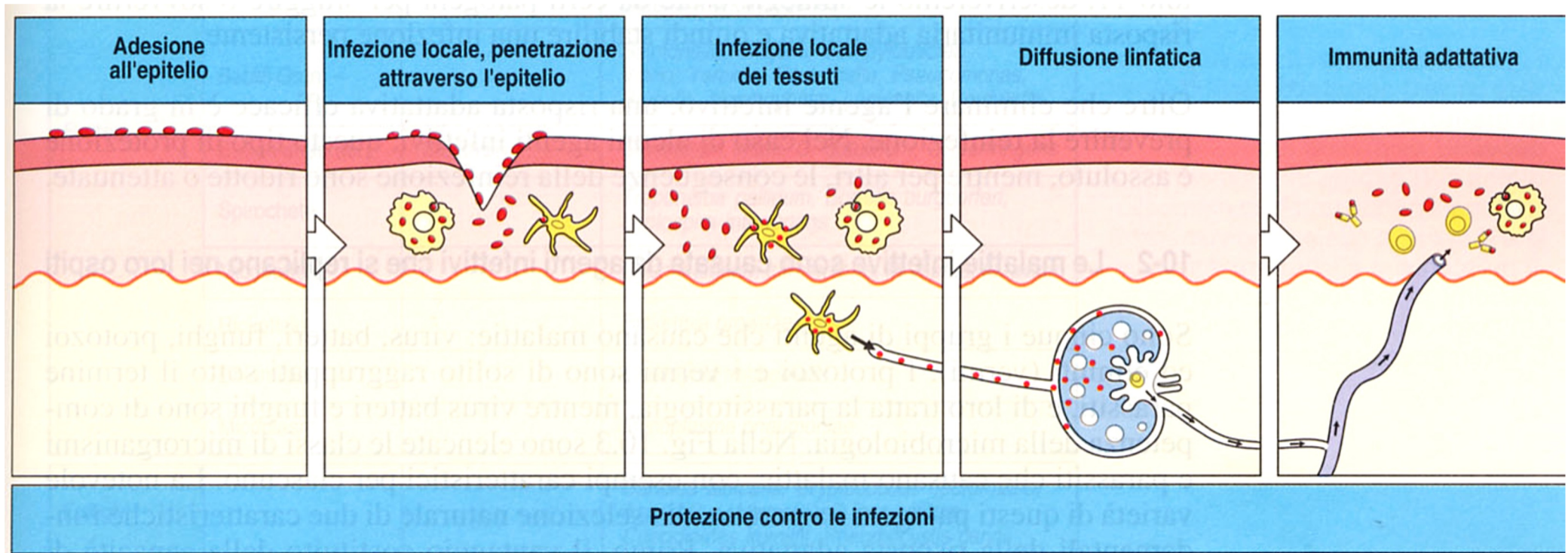


Corso di Patologia Generale- I anno
Prof. Soriani
Lezione 27/11/2023

Immunità specifica

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

LE VARIE FASI DELL' INFEZIONE E LE DIFESE DELL' OSPITE



I patogeni
superano la
barriera

Gli antigeni
estranei arrivano
agli organi linfoidi

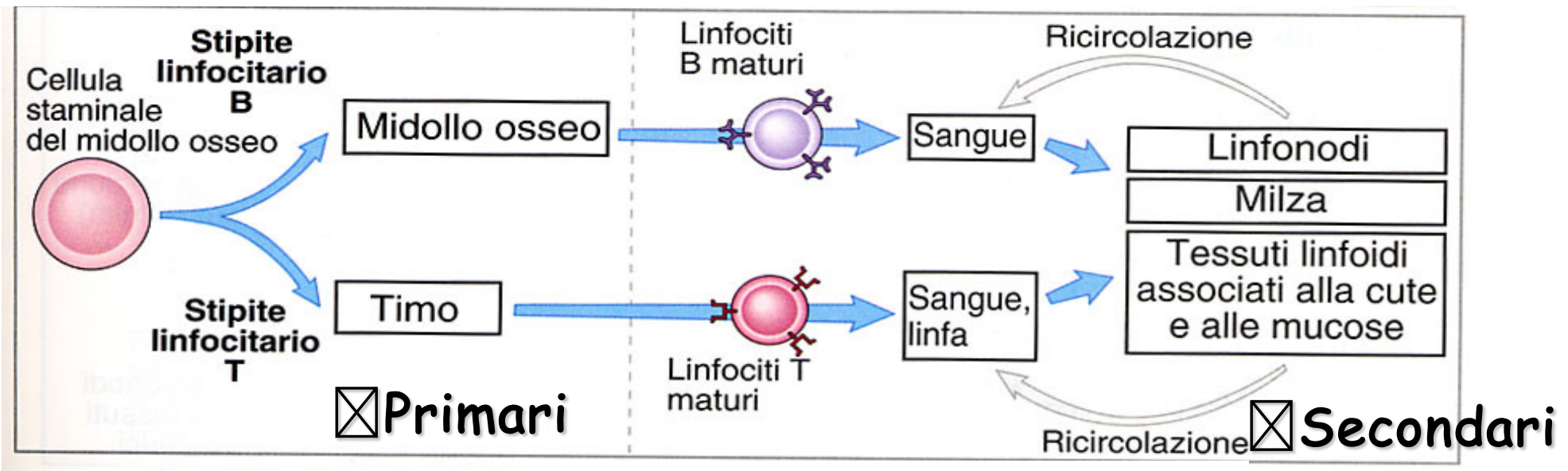
Risposta innata

**Risposta
adattativa**

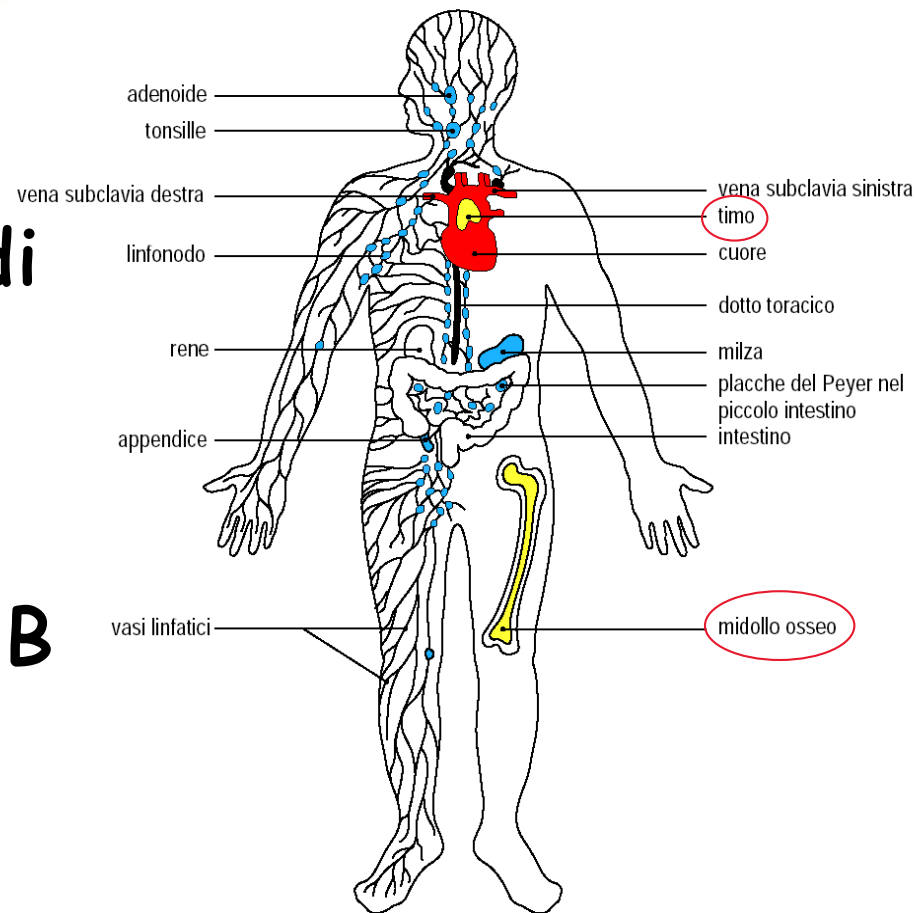
I COMPONENTI CELLULARI DELL' IMMUNITA' ACQUISITA o SPECIFICA:

- LINFOCITI T

- LINFOCITI B



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



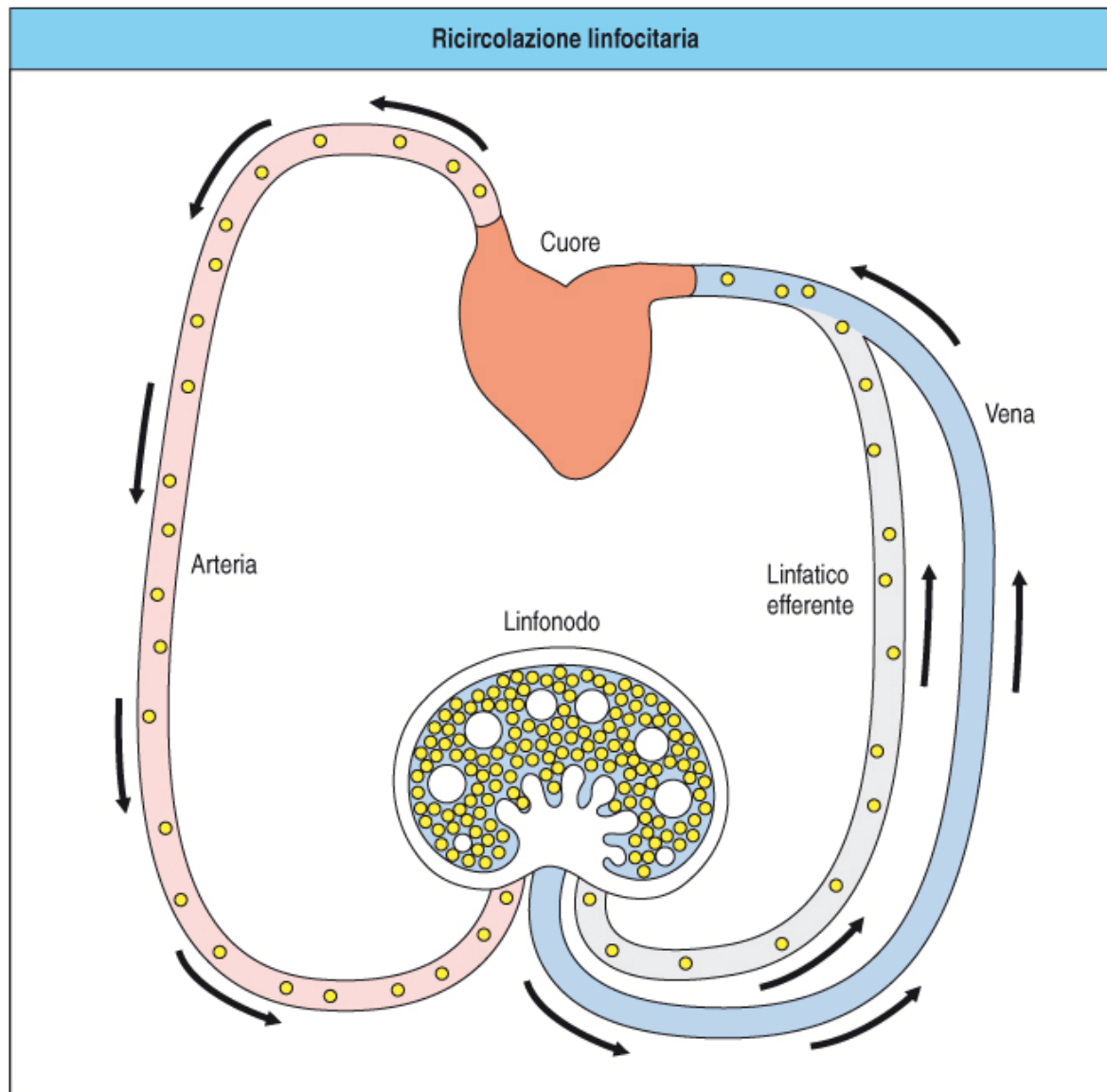


Figura 1.19 Ricircolazione linfocitaria. I piccoli linfociti sono gli unici, tra le cellule del sangue, a muoversi attraverso il corpo nella linfa e nel sangue. I linfociti lasciano il sangue attraverso le pareti di sottili capillari negli organi linfoidi secondari. In figura è illustrato un linfonodo. Dopo aver trascorso un po' di tempo nel linfonodo, i linfociti si portano nella linfa efferente e ritornano al sangue attraverso la vena succlavia sinistra. Se un linfocita in un linfonodo incontra un patogeno cui un suo recettore di superficie si lega, smette di ricircolare.

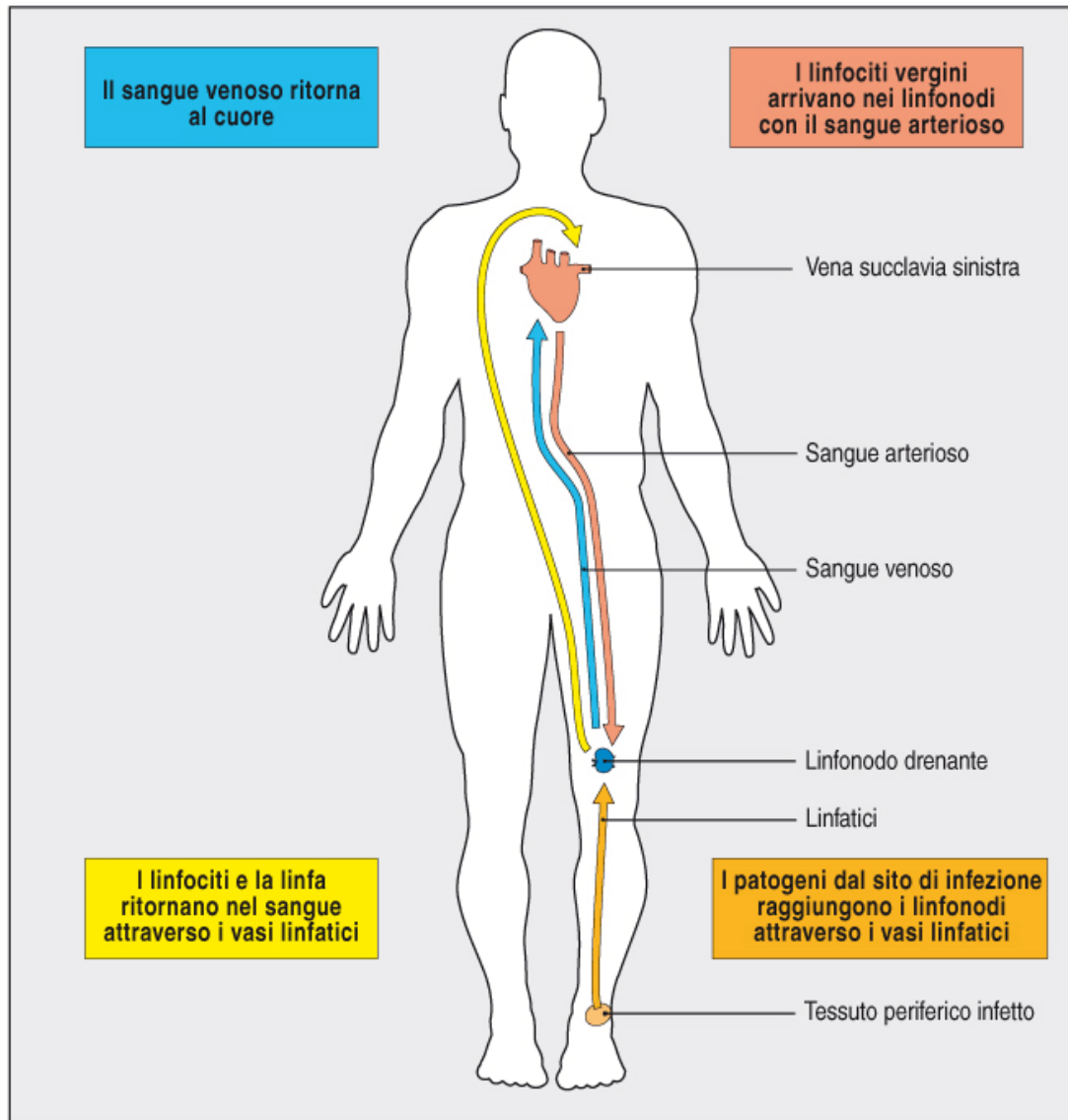
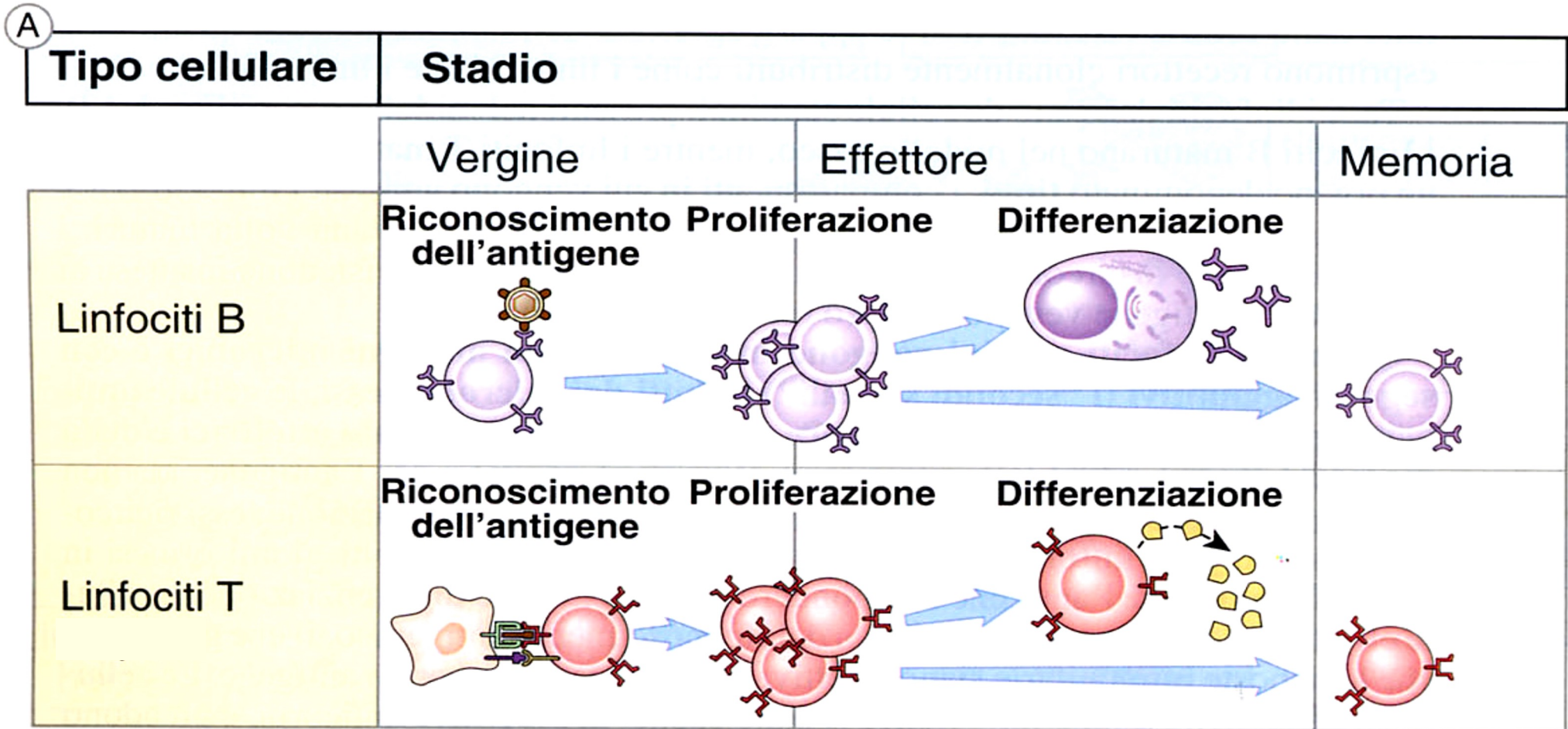


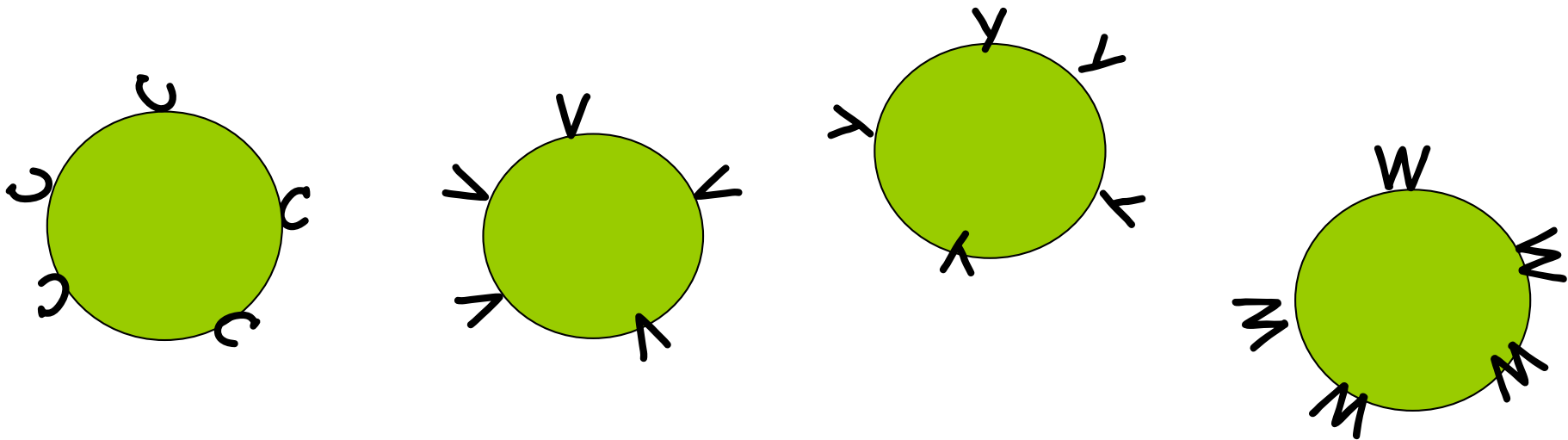
Figura 1.20 I linfociti circolanti incontrano nei linfonodi di drenaggio i patogeni. I linfociti lasciano il circolo sanguigno ed entrano nei linfonodi, dove possono essere attivati dai patogeni nella linfa afferente che drena dal sito di infezione. In figura è mostrata la circolazione relativa a un sito di infezione nel piede sinistro. Quando attivati dai patogeni, i linfociti restano nel linfonodo per dividersi e differenziarsi in cellule effettrici. Se i linfociti non vengono attivati, lasciano il linfonodo attraverso la linfa efferente e vengono trasportati dai linfatici al dotto toracico (vedi Figura 1.18), che li riversa nel circolo sanguigno a livello della vena succlavia sinistra. I linfociti ricircolano per tutto il tempo e in modo indipendente dall'infezione. Ogni minuto, 5×10^6 linfociti lasciano il circolo sanguigno ed entrano nei tessuti linfoidi secondari.

Le diverse fasi della risposta immunitaria specifica

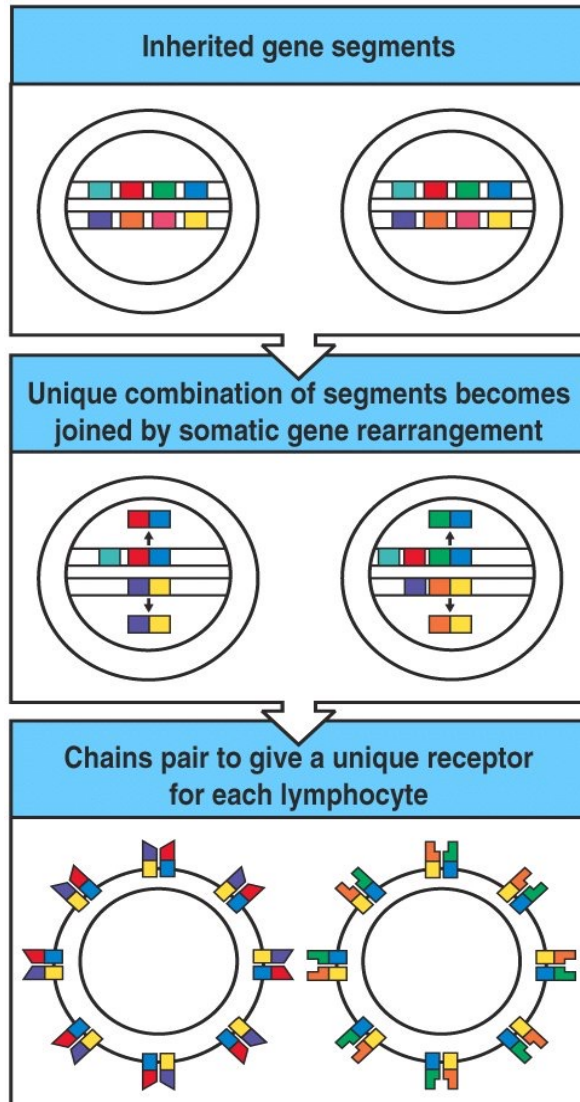


I **Linfociti T** e **B** riconoscono l'antigene estraneo grazie alla presenza di recettori specifici

Ogni linfocita esprime un solo tipo di recettore dell'antigene che è differente da quello degli altri linfociti



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



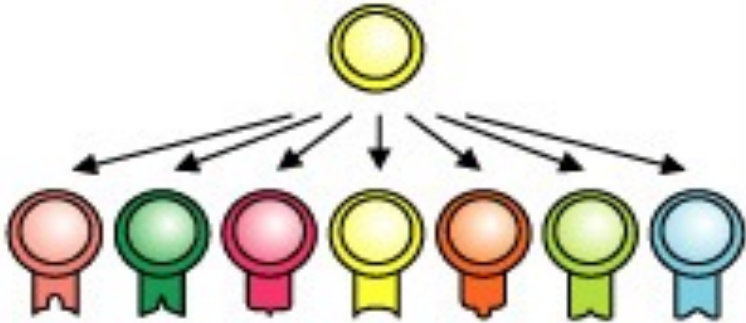
I recettori per l'antigene si formano durante la maturazione dei linfociti mediante eventi di ricombinazione somatica del tutto casuali

Ogni linfocita al termine della ricombinazione somatica esprimerà un solo tipo di recettore per l'antigene

La risposta adattativa è anticipatoria!

La teoria della **selezione clonale** dei linfociti

Durante lo sviluppo le cellule progenitrici danno origine a un grande numero di linfociti, ciascuno dotato di una diversa specificità

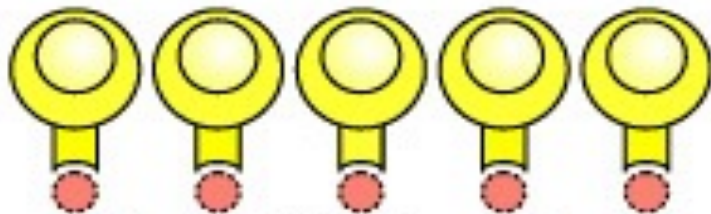


Pool di piccoli linfociti circolanti



Patogeno

Prolifera e differenziazione dei linfociti attivati dal patogeno a formare un clone di cellule effettrici



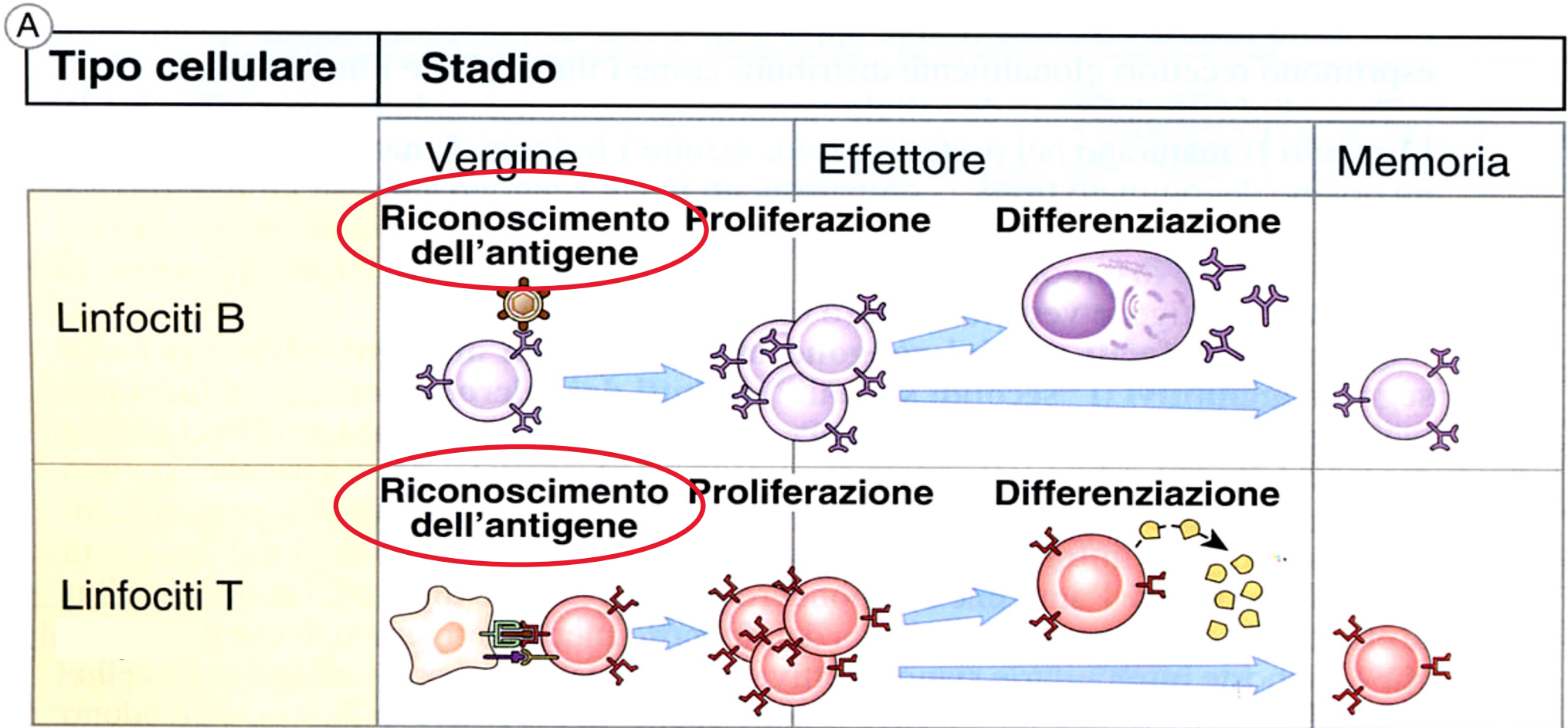
Cellule effettrici che eliminano il patogeno

Ogni individuo possiede un grande numero di linfociti diversi, ma quanto grande?

10^{10} - 10^{18} ANTIGENI DIVERSI

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

Le diverse fasi della risposta immunitaria specifica

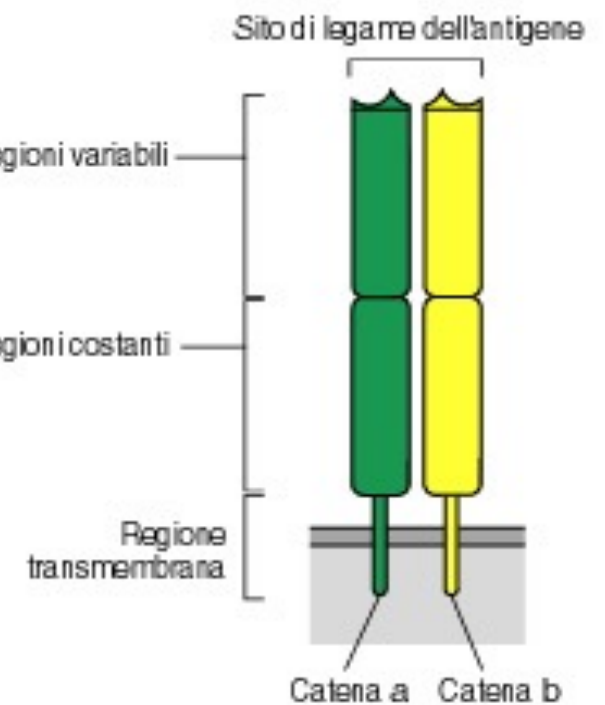
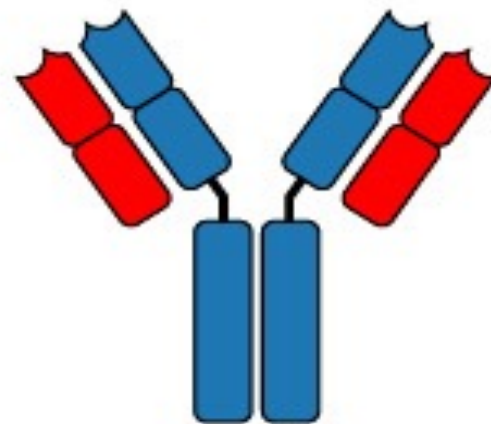
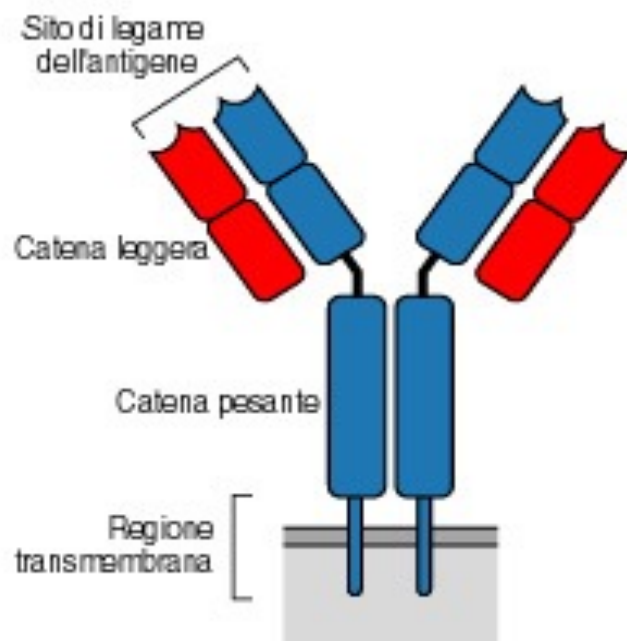


I recettori per l'antigene dei linfociti T e B

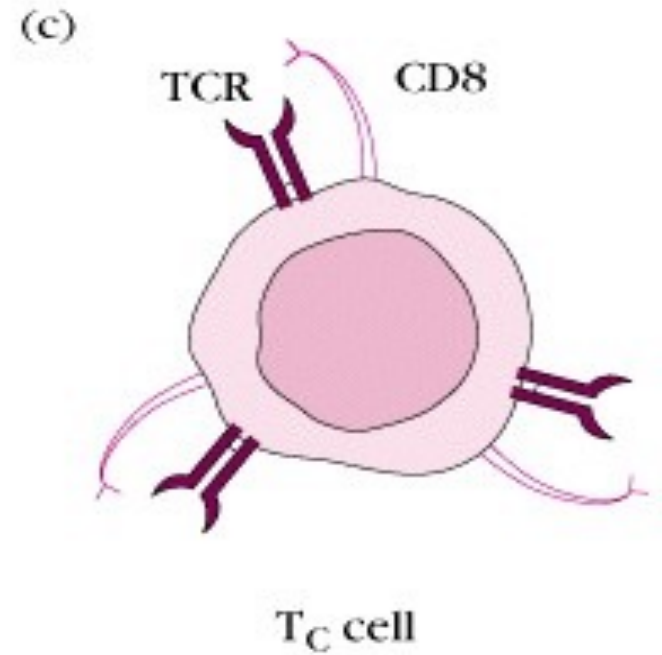
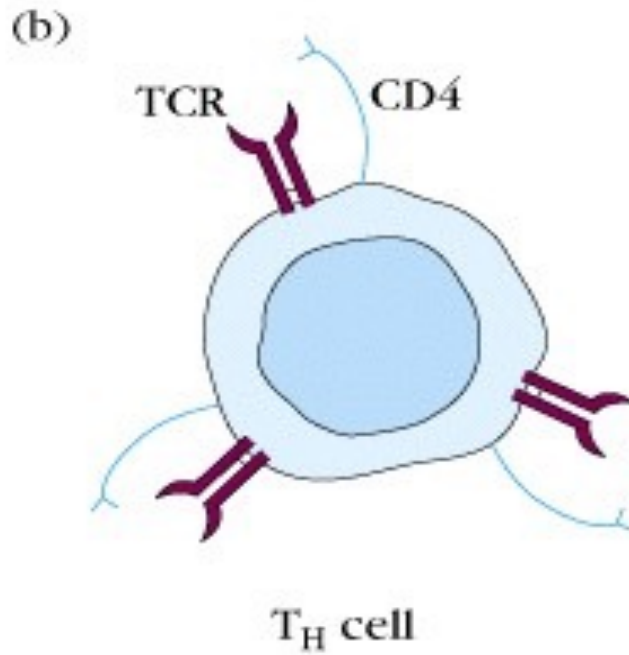
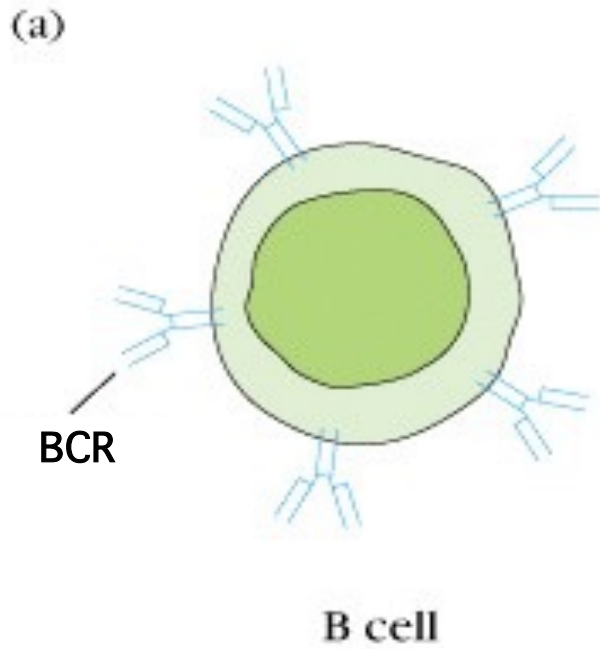
BCR

anticorpo

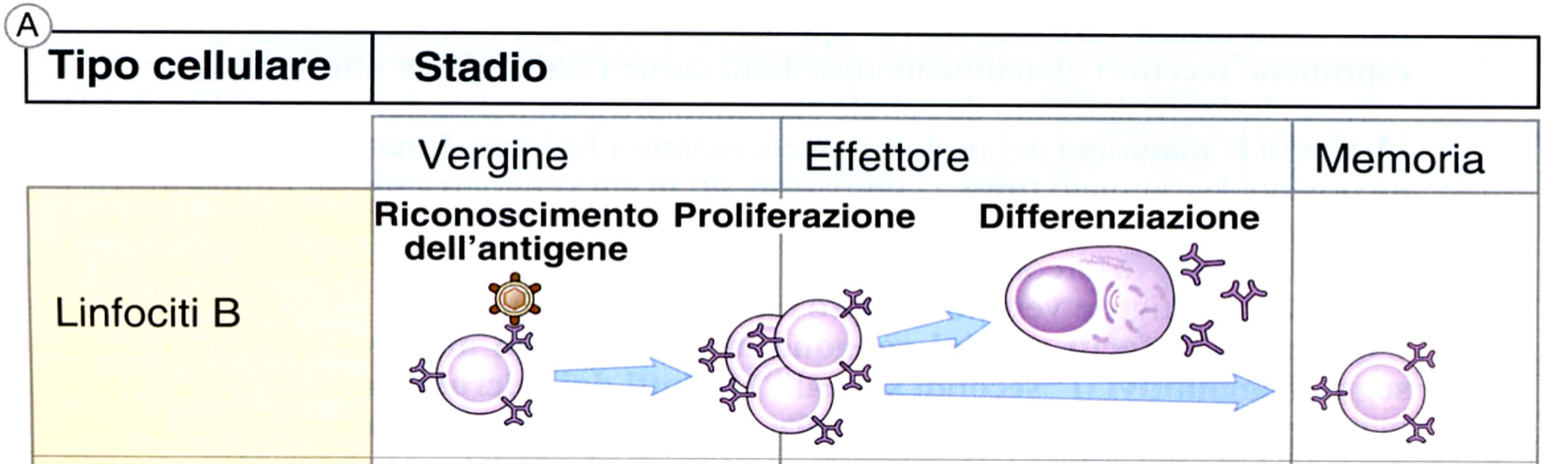
TCR



I recettori per l'antigene dei linfociti T e B

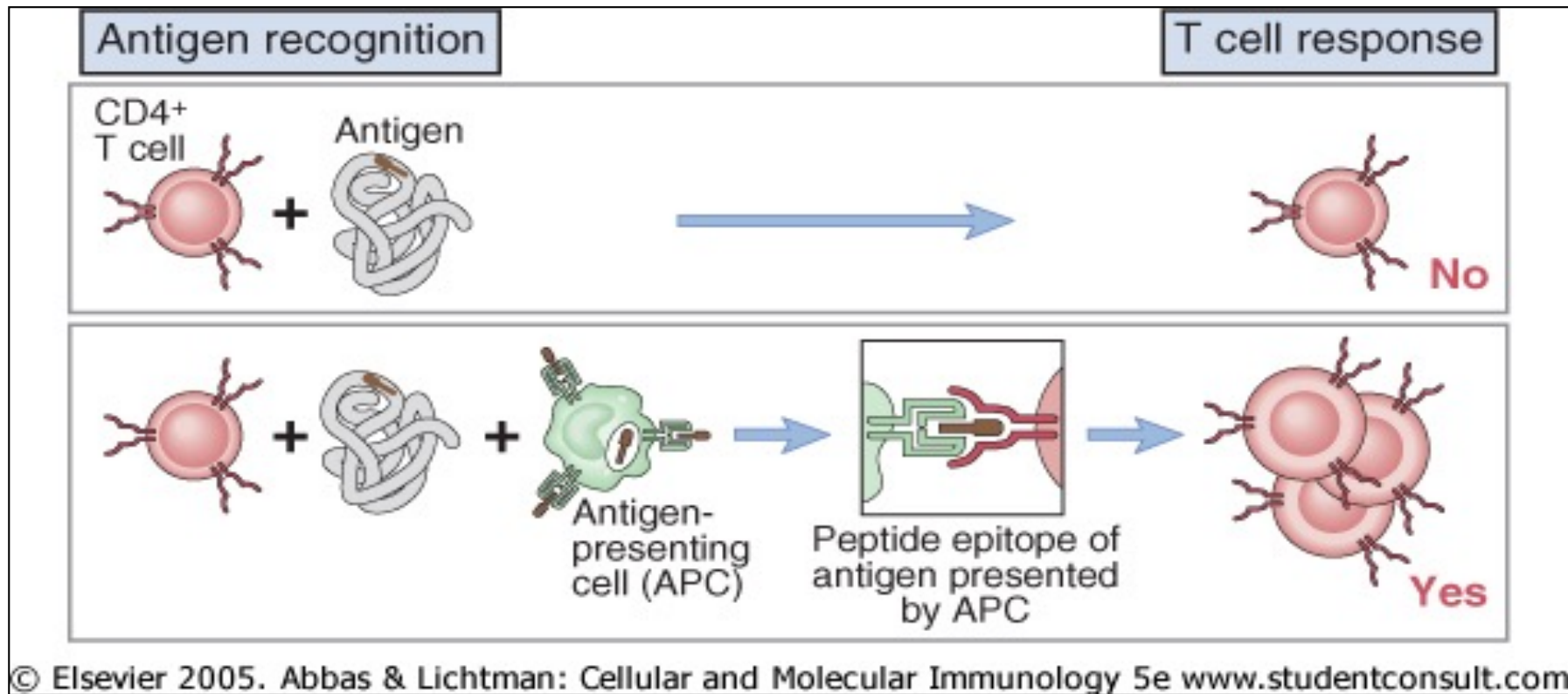


La fase di riconoscimento dell'antigene



Il linfocita B è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa

Il linfocita T non è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa.....



.....ma ha bisogno dell'intervento di cellule accessorie!

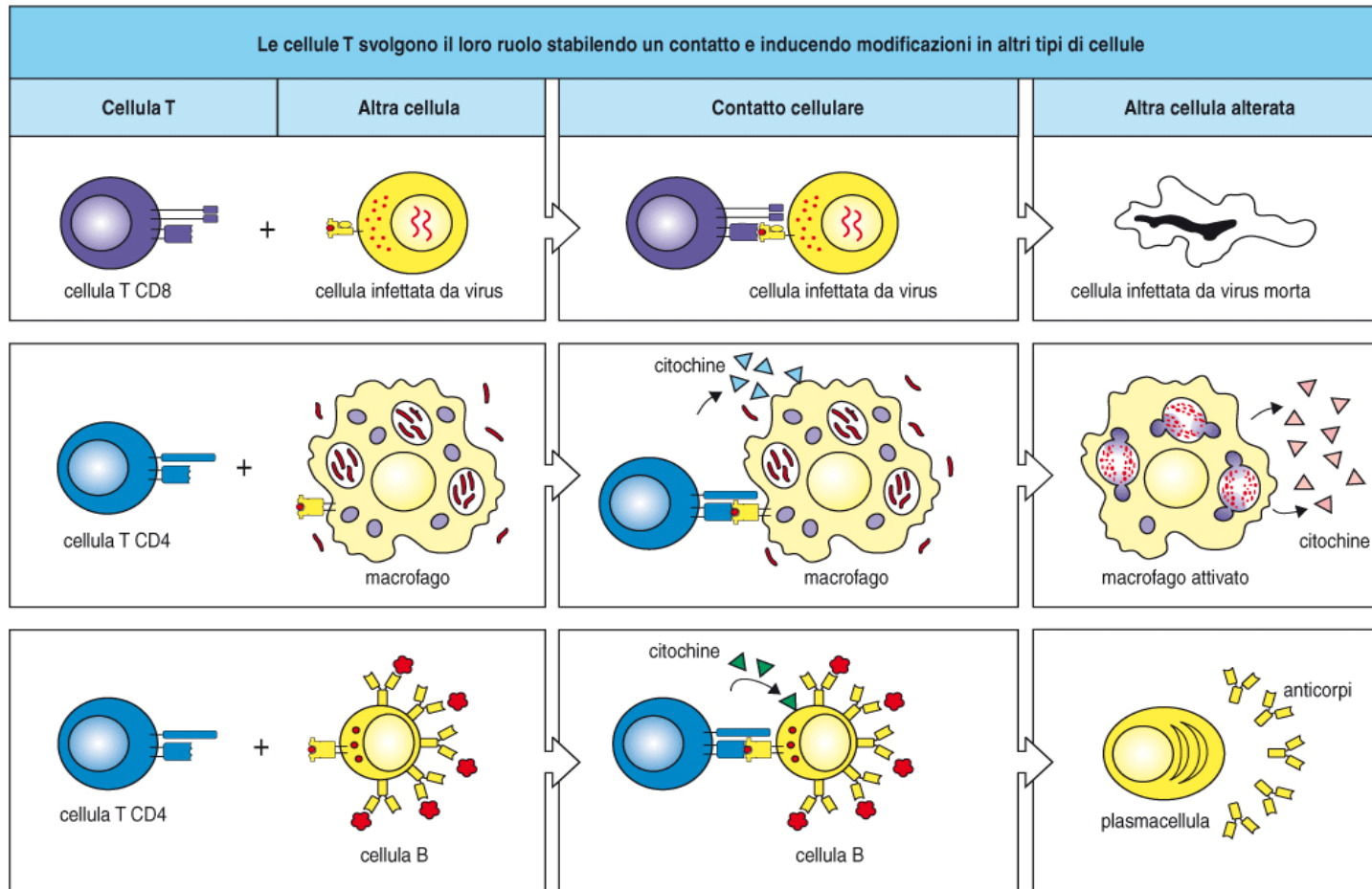


Figura 5.12 Le cellule T svolgono il loro ruolo attraverso il contatto con altre cellule. Pannello in alto: una cellula T CD8 citotossica, in contatto con una cellula infettata da virus, riconosce che la cellula è infetta e la uccide. Pannello centrale: una cellula T CD4 helper in contatto con un macrofago attivato per la fagocitosi dei batteri secerne citochine che aumentano il potere microbicide del macrofago e la sua capacità di rilasciare citochine infiammatorie. Pannello in basso: una cellula T CD4 helper in contatto con una cellula B che sta legando l'antigene secerne citochine che determinano il differenziamento della cellula B in una plasmacellula secernente anticorpi.

Antigen Presenting Cells

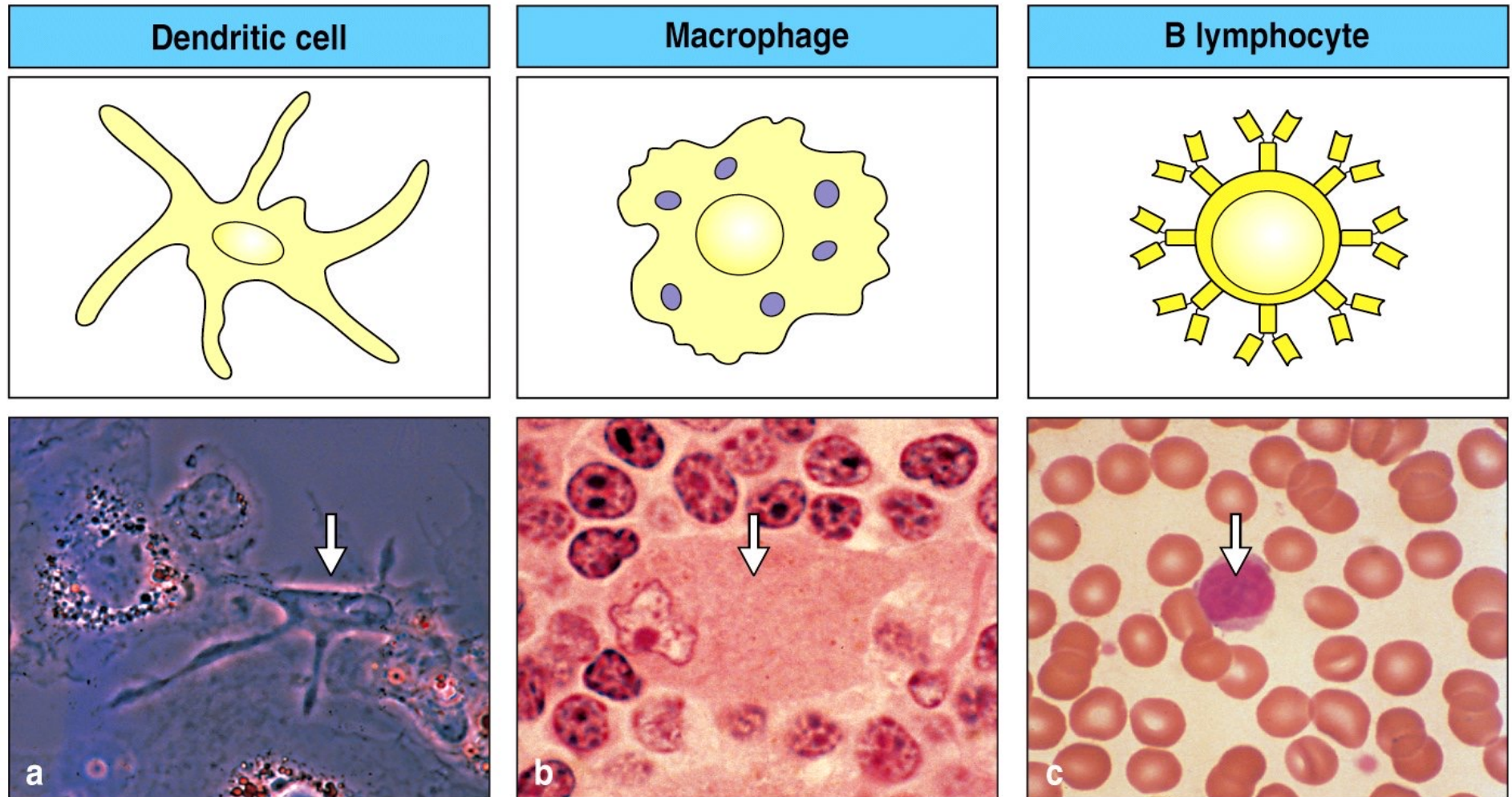
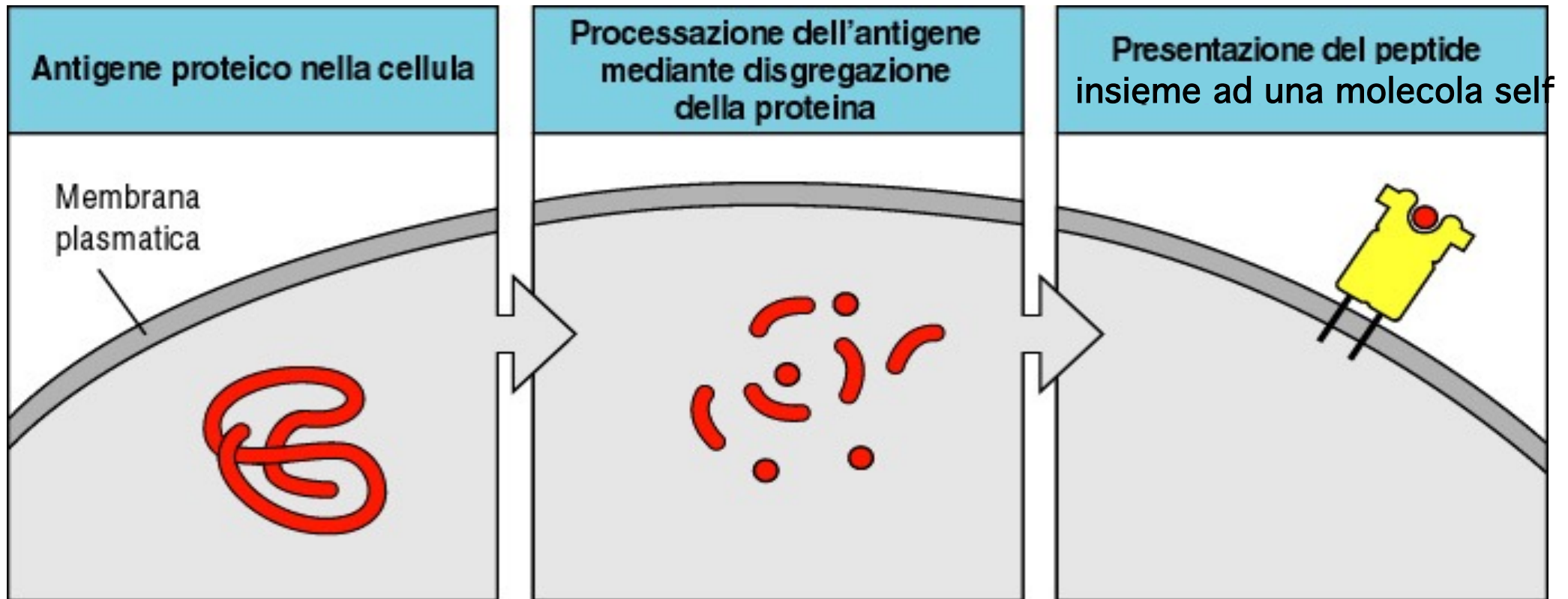


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B sono APC professionali, ossia sono cellule specializzate nel presentare gli antigeni ai linfociti T

Le cellule accessorie processano e presentano l'antigene estraneo.....



.....associato ad una molecola self =
la molecola del complesso maggiore di istocompatibilità

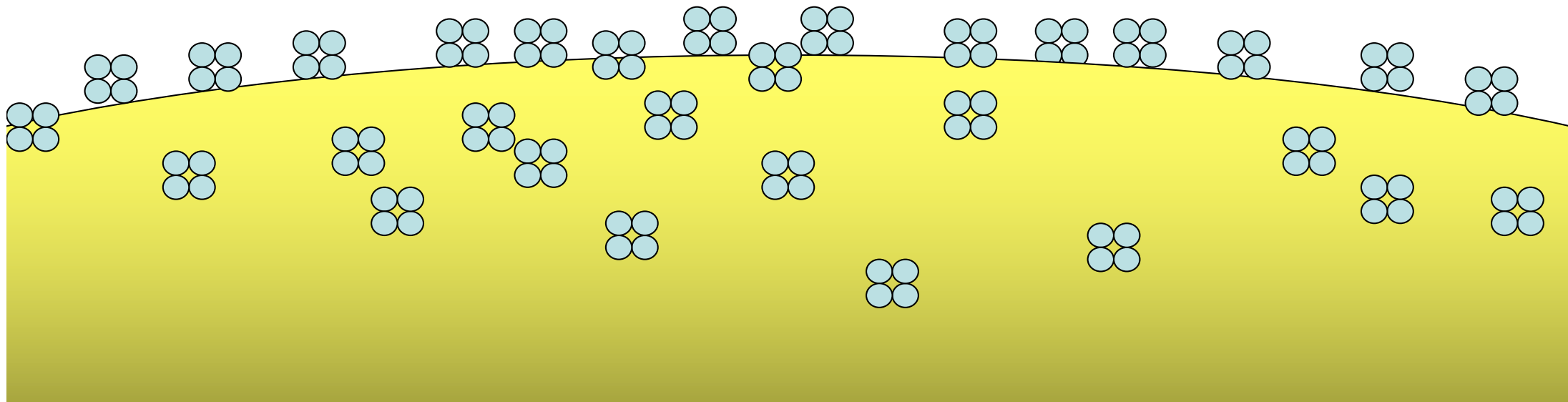
Problema: Come scoprire i microrganismi nascosti all'interno della cellula?

Risposta: L'evoluzione inventa le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)

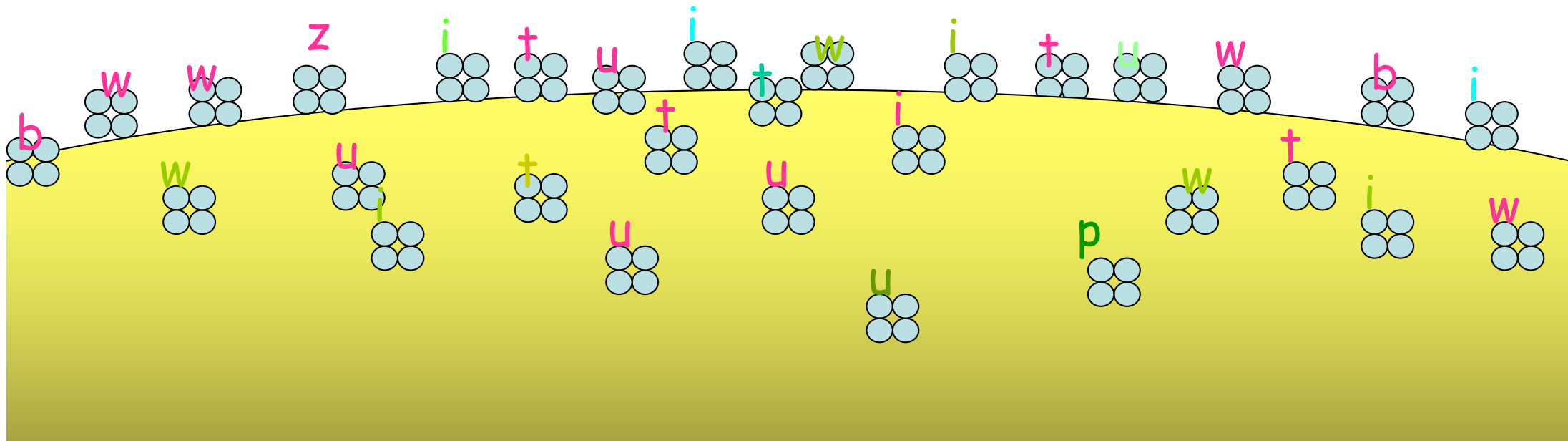
Queste glicoproteine "fanno vedere" all'esterno ciò che avviene all'interno della cellula

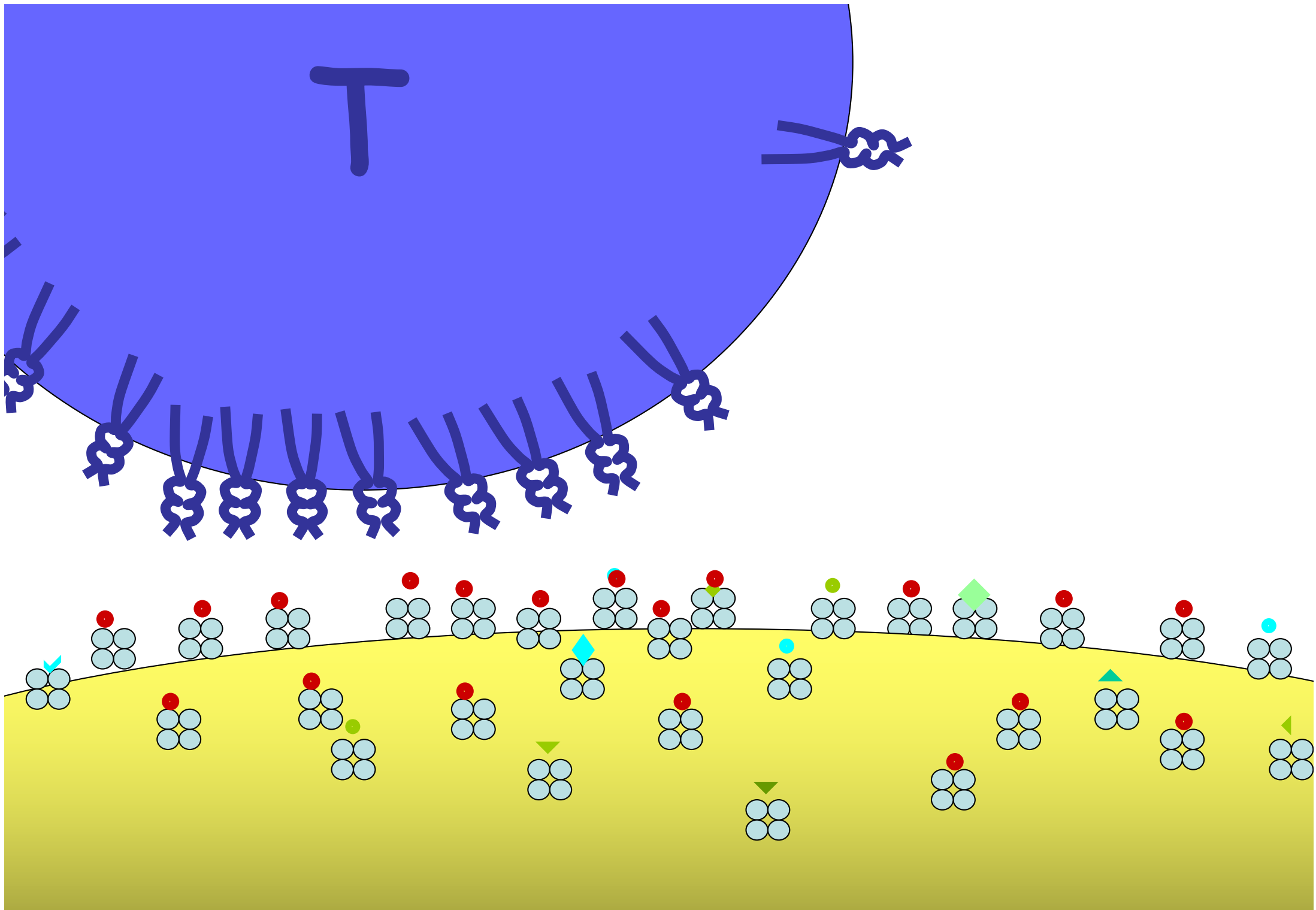
Queste glicoproteine segnalano l'individualità immunologica di ciascuno di noi

La membrana di una cellula è ricoperta di molecole MHC

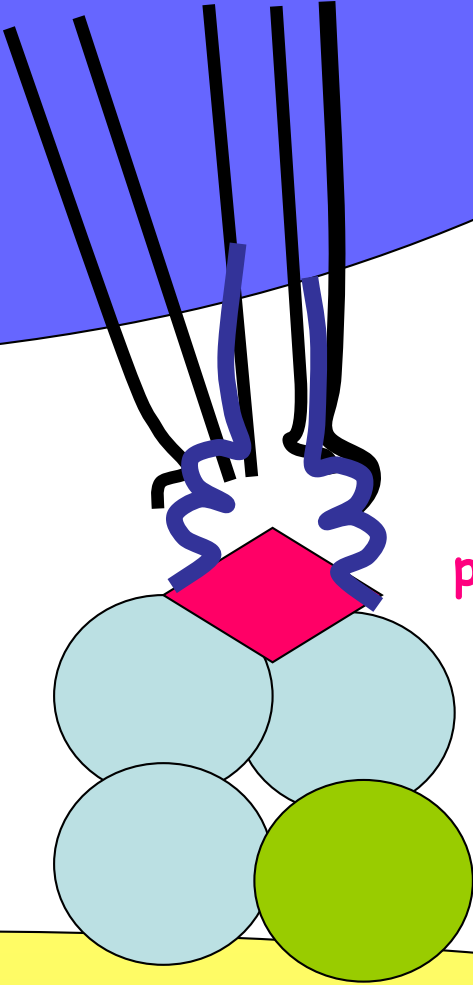


In seguito ad infezione, alcuni "peptidi" microbici vengono esposti sulla membrana della cellula insieme alle molecole MHC





T

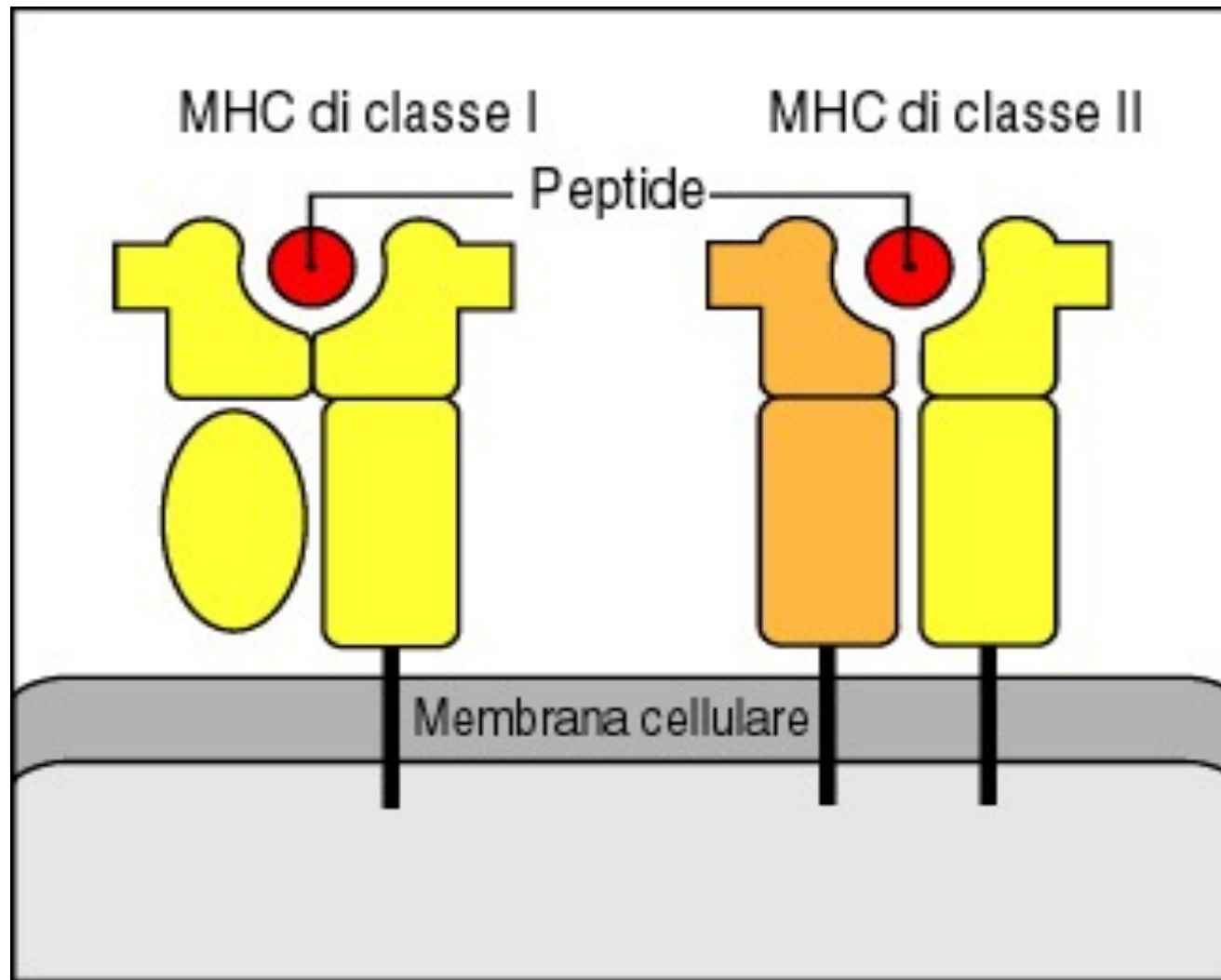


TCR

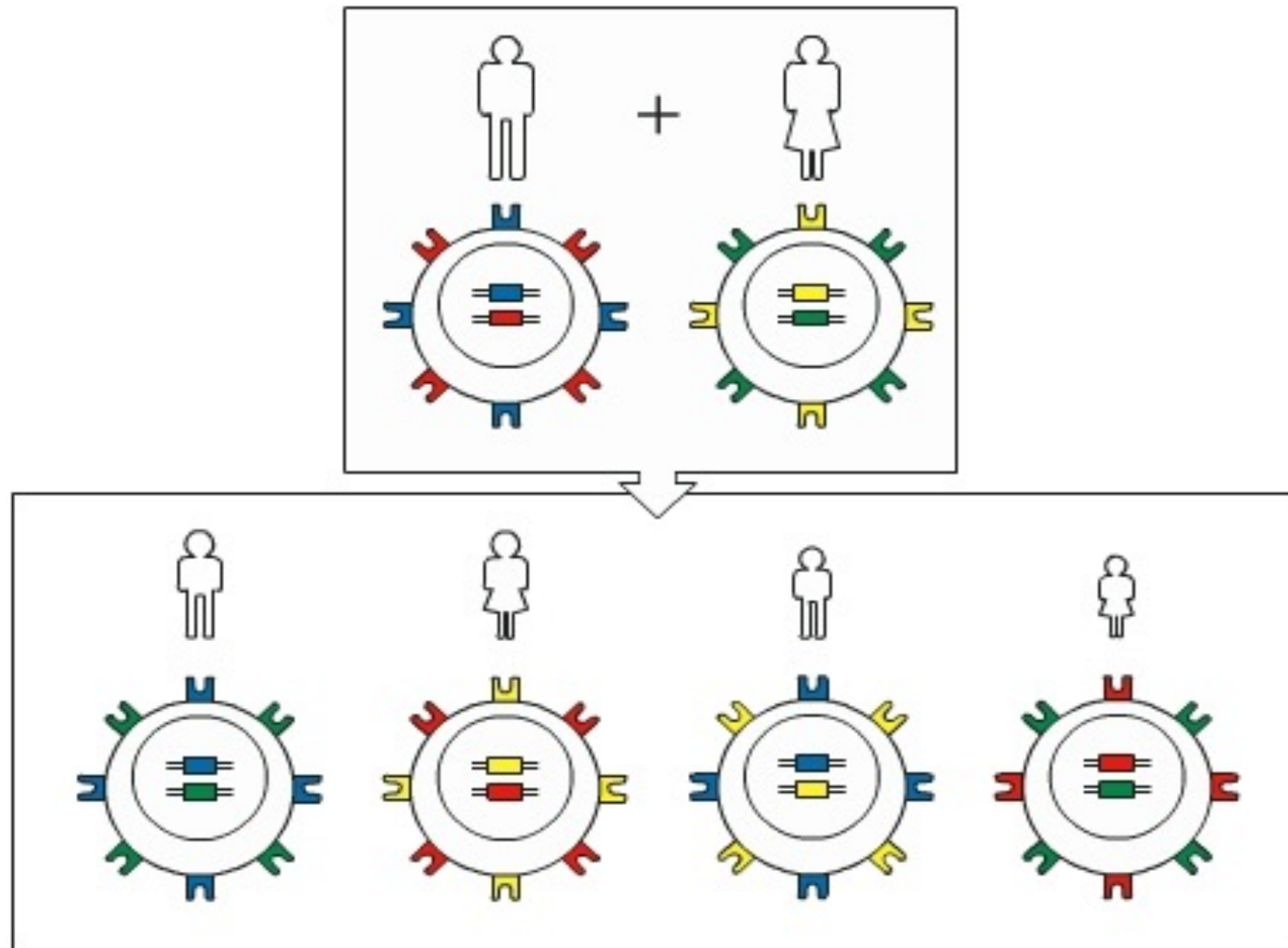
peptide microbico

MHC

Esistono due classi di molecole MHC



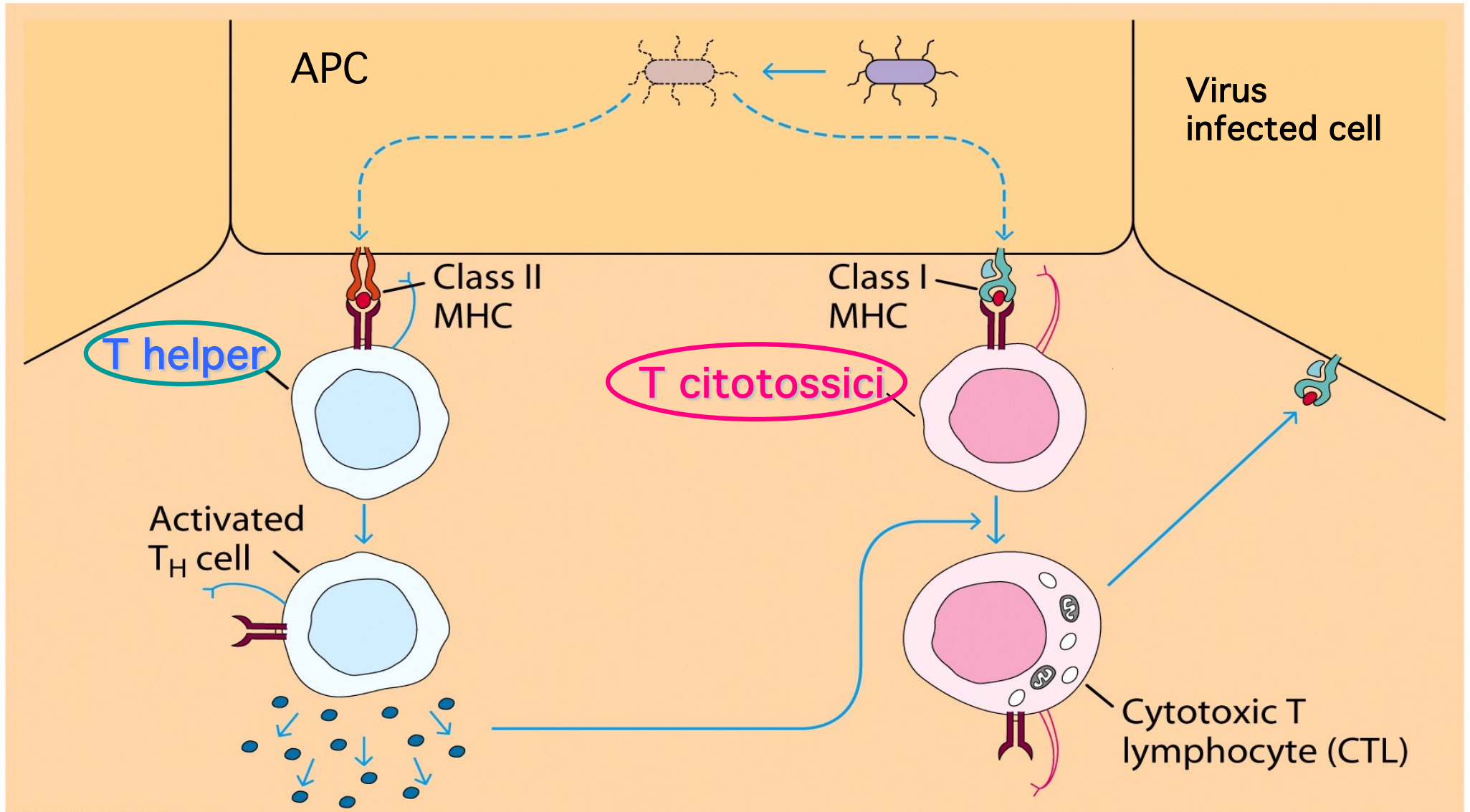
L' espressione degli alleli MHC è co-dominante



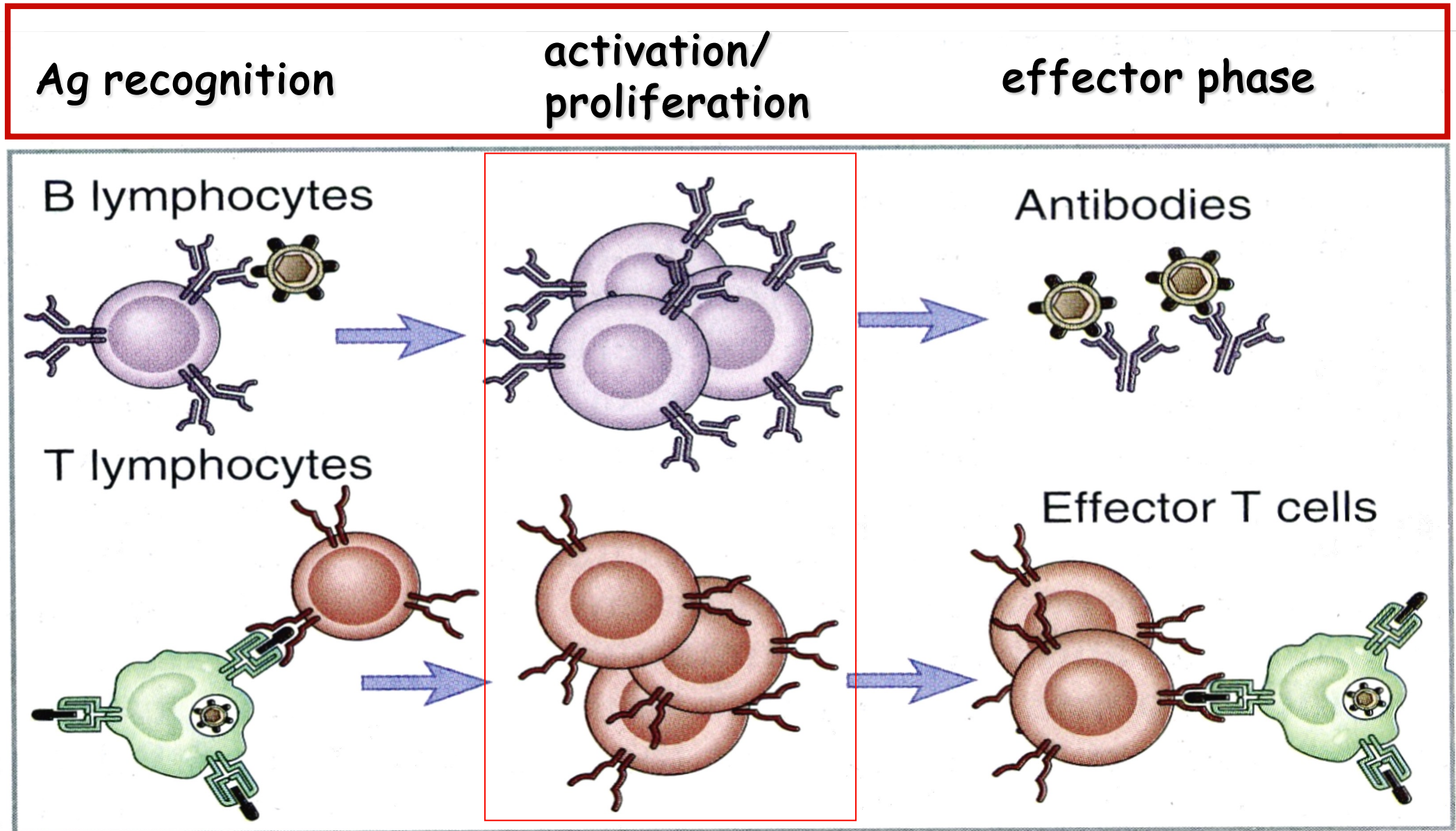
Struttura dei geni MHC

- I geni MHC sono **codominanti**, vengono cioè espressi prodotti proteici dei geni dell'MHC sia di un cromosoma che dell'altro.
- Ogni individuo possiede perciò un “patrimonio” di molecole MHC che sono derivate metà dal padre, metà dalla madre. L'insieme di tutte queste molecole è definito **APLOTIPO**.

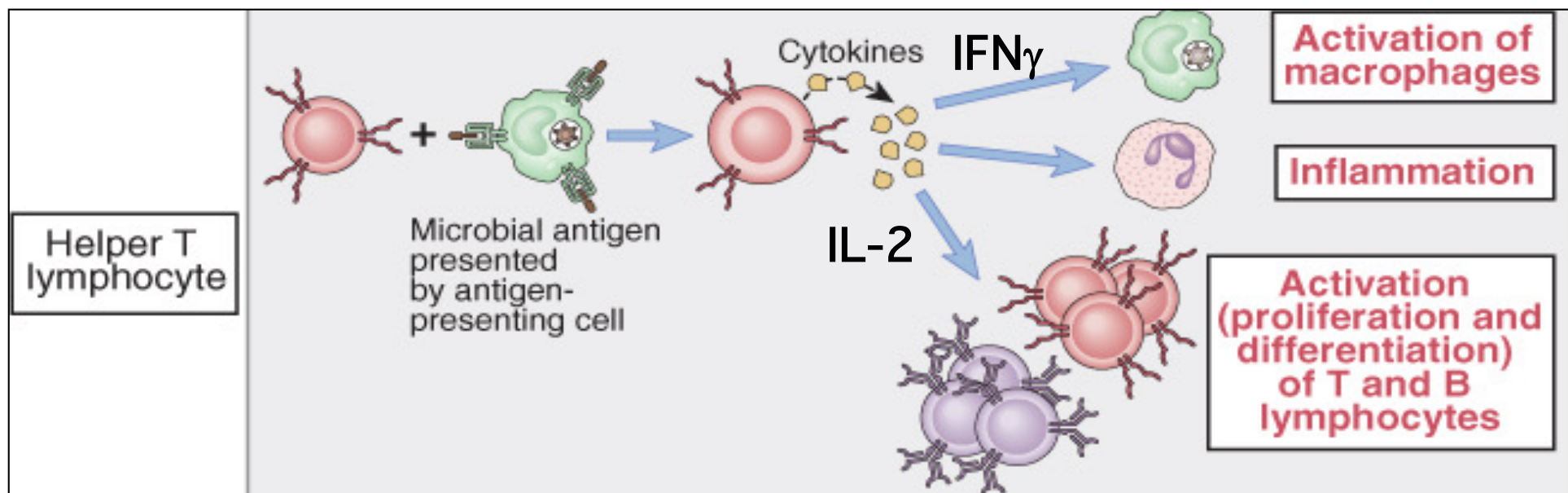
IL PEPTIDE ASSOCIATO A MOLECOLE MHC DI CLASSE I E II E' PRESENTATO DALLE APC A LINFOCITI T DIVERSI



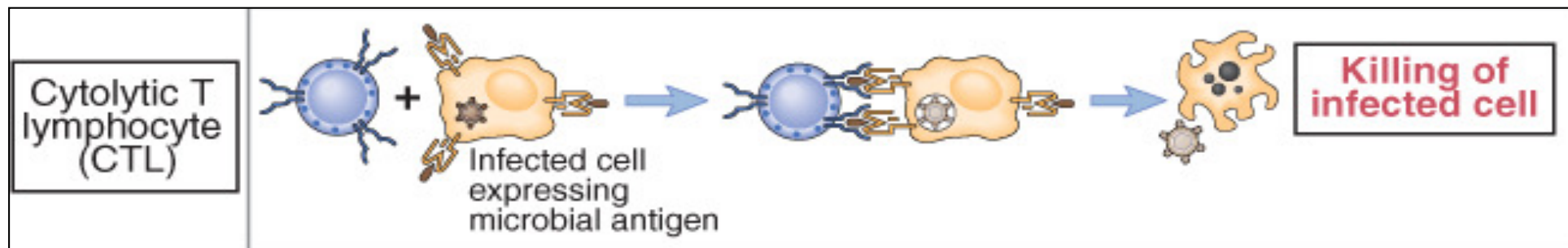
I linfociti dopo aver riconosciuto l'antigene devono attivarsi e proliferare prima di diventare cellule effettrici



Meccanismi effettori dei linfociti T



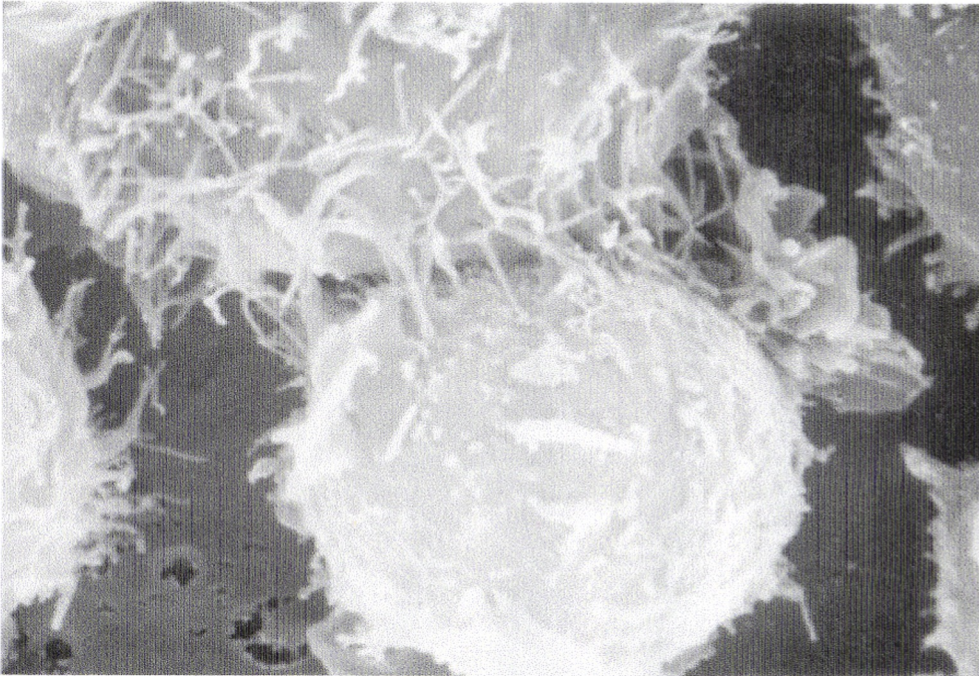
- Il **Linfocita T helper** rilascia citochine e guida le risposte delle cellule dell'immunità innata e degli altri linfociti



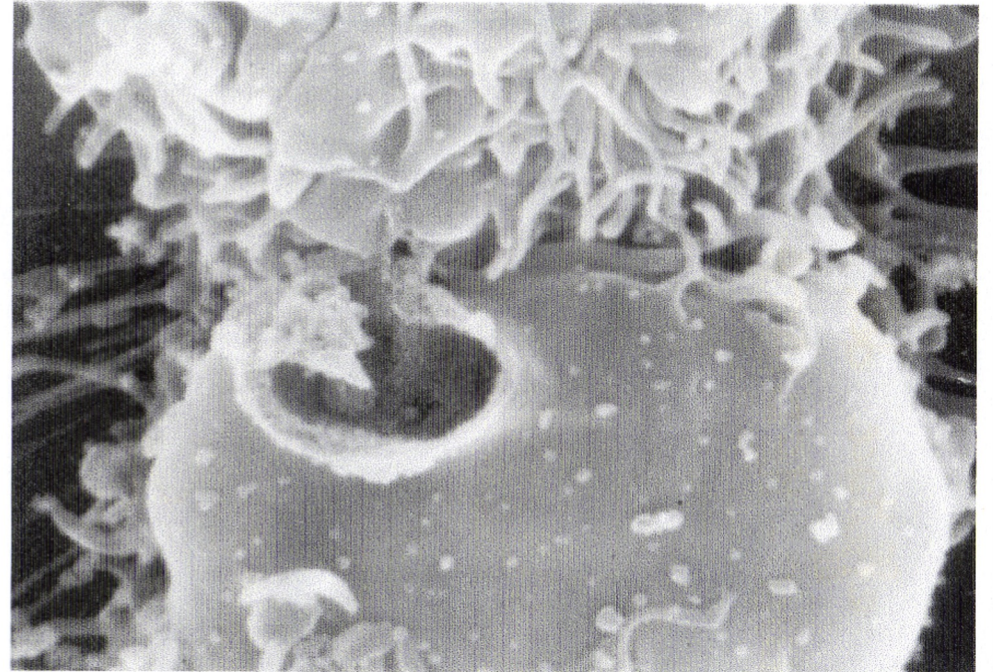
- Il **Linfocita T citotossico** uccide le cellule infettate

Il bacio della morte

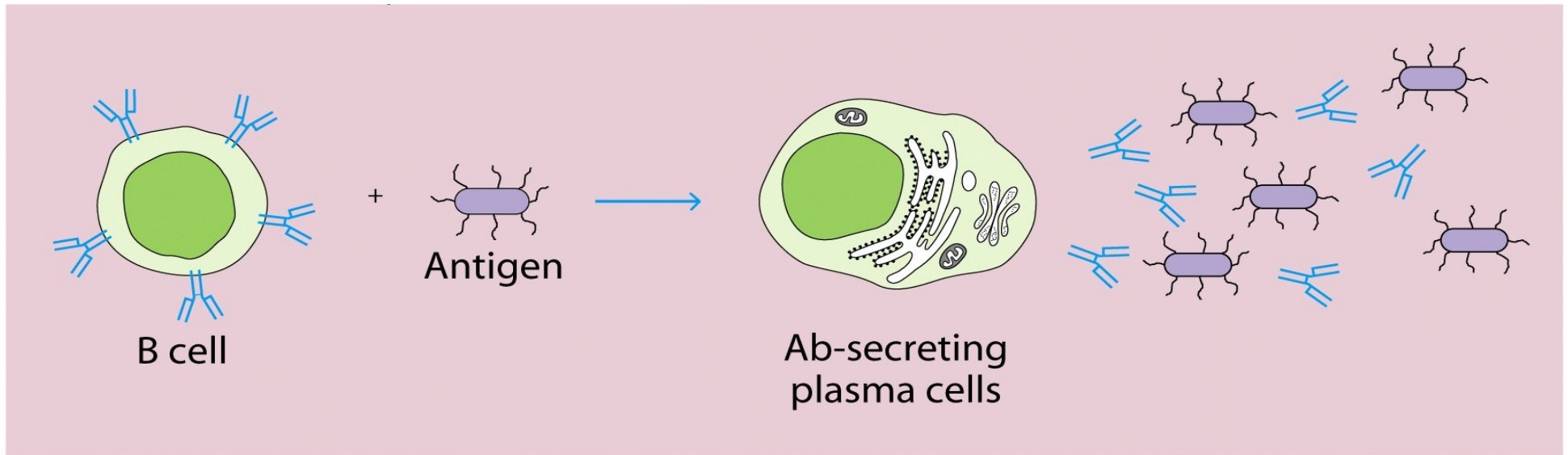
(a)



(b)



Meccanismi effettori dei linfociti B



- Il **Linfocita B** si differenzia in plasmacellula e secerne anticorpi

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

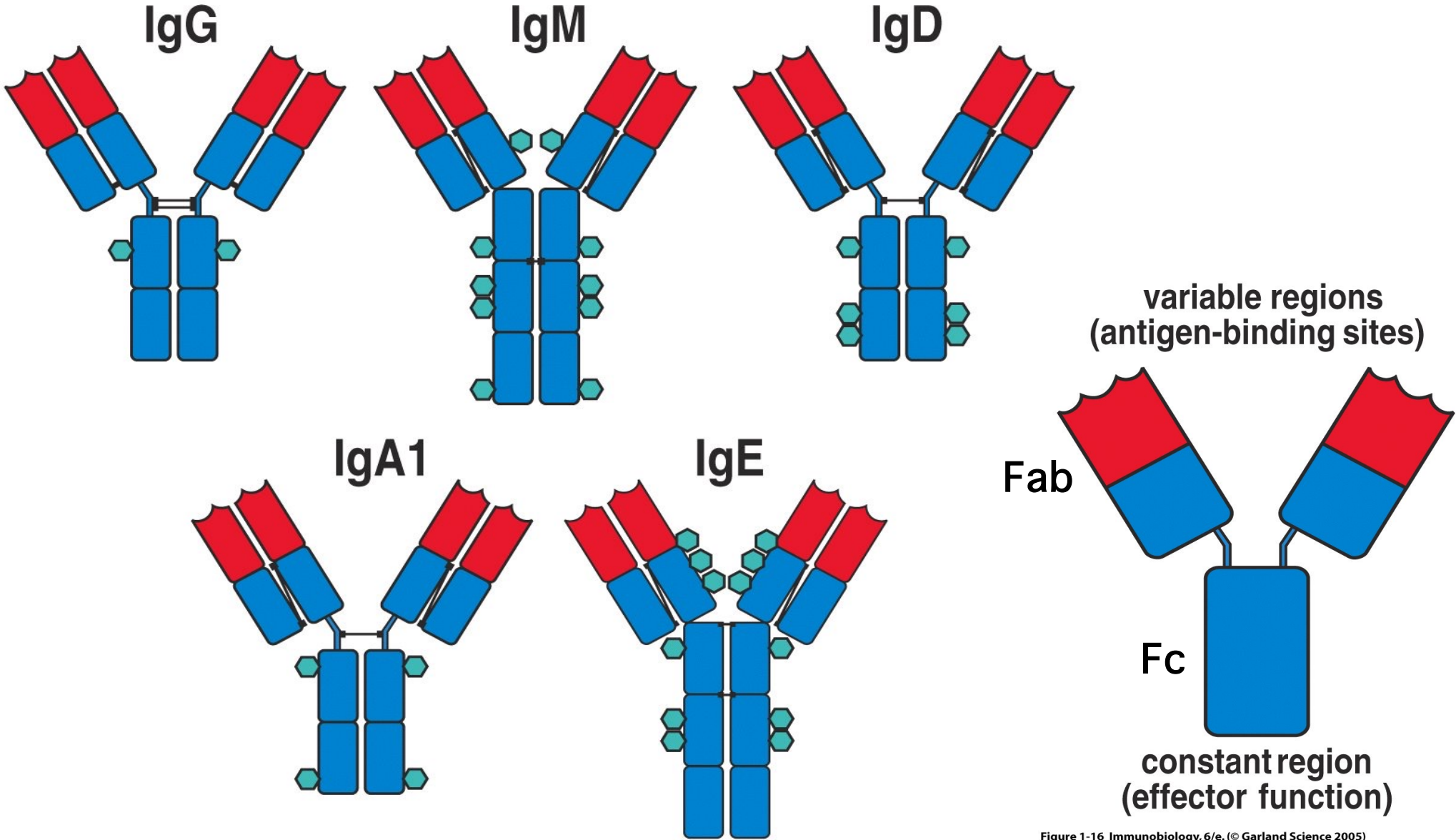
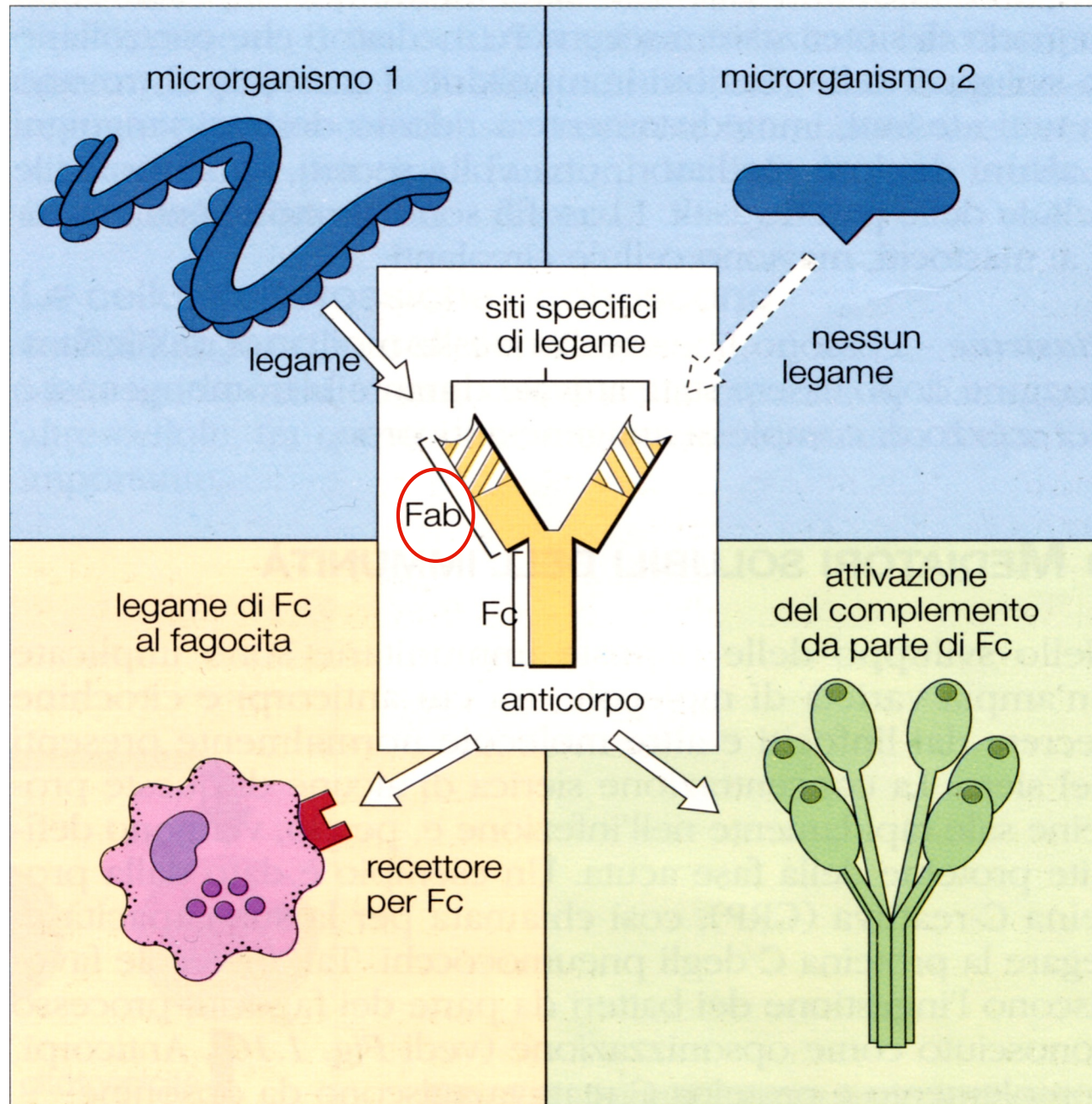


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 1-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mediatori solubili: **gli anticorpi**



GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANO PARTICELLE VIRALI

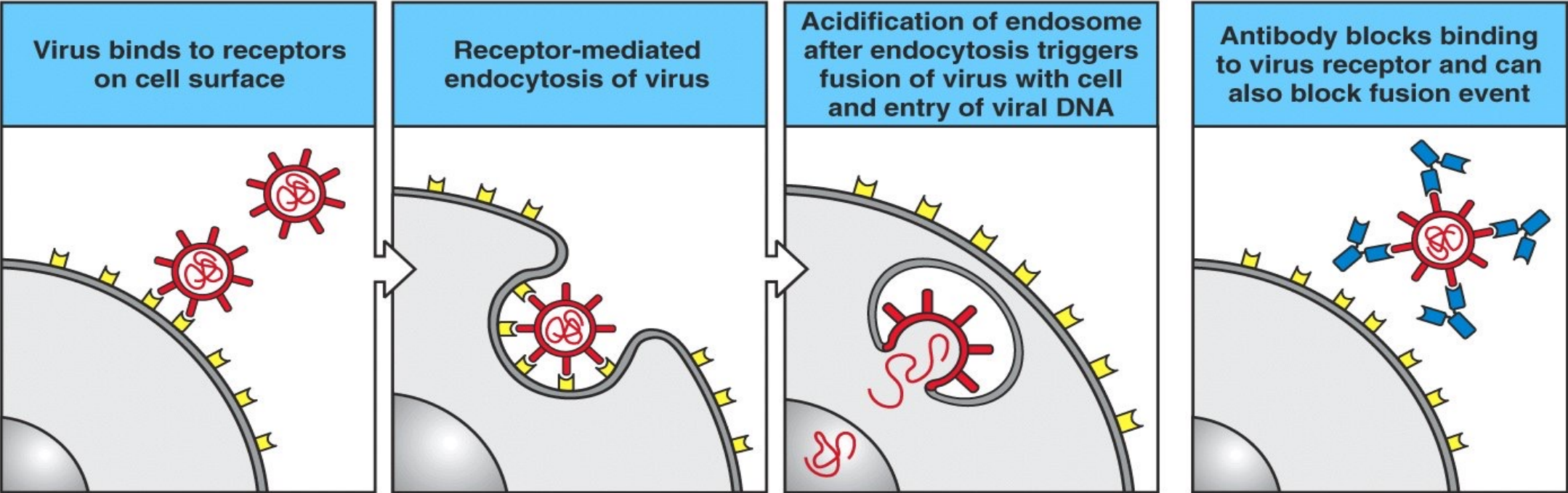
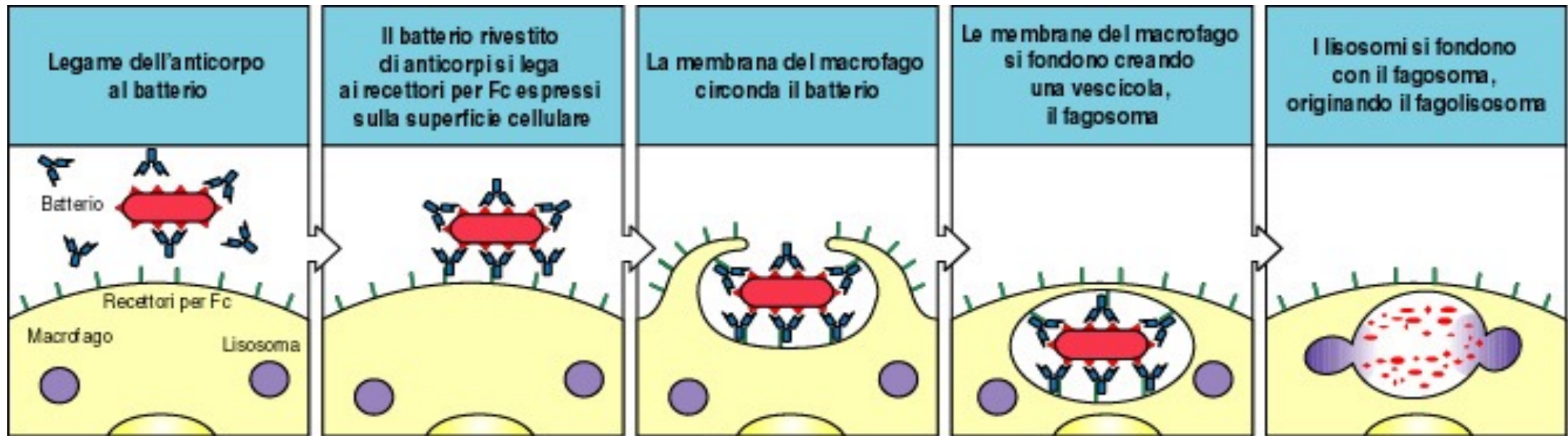


Figure 9-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

GLI ANTICORPI POTENZIANO LA FAGOCITOSI !



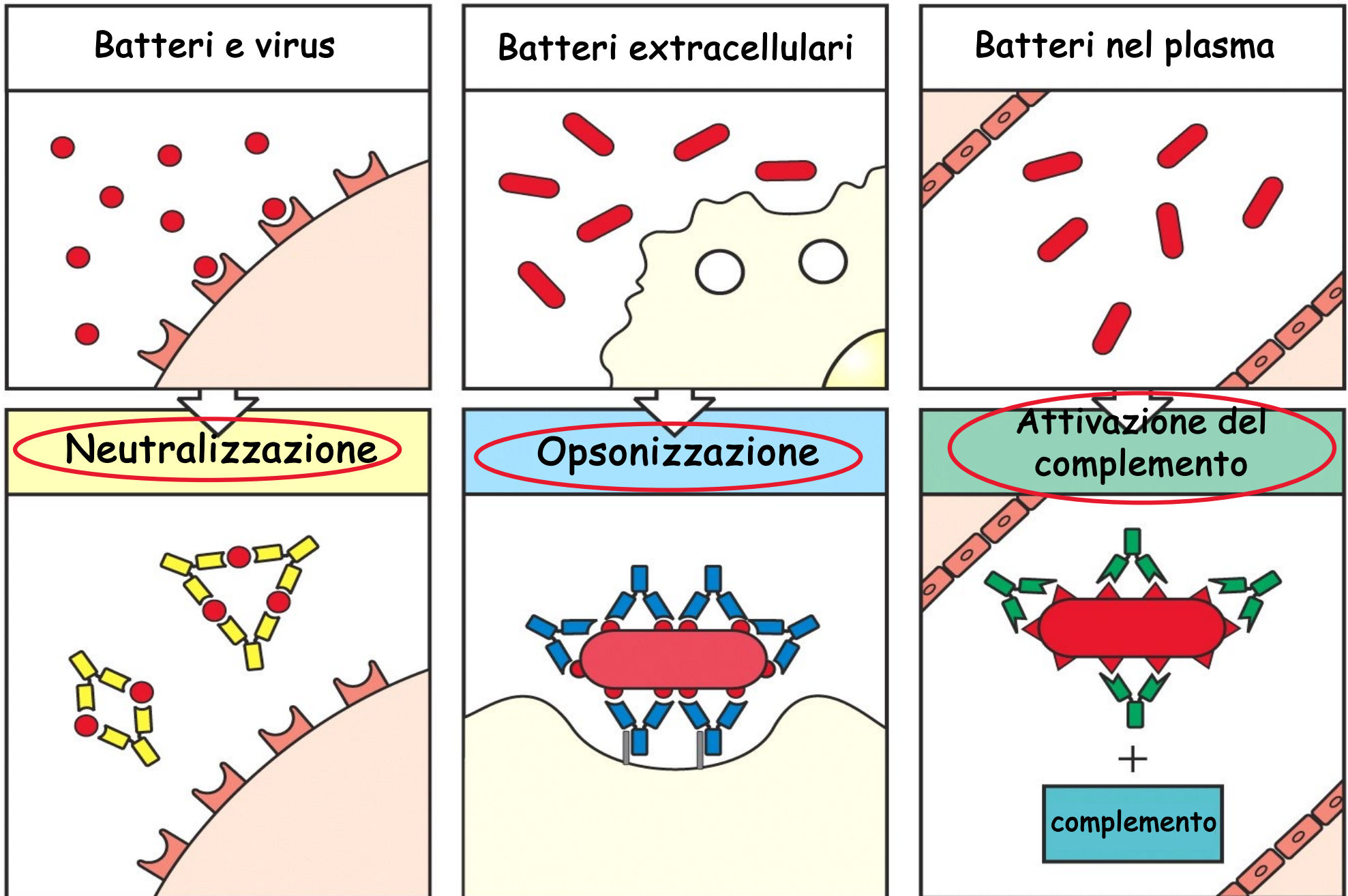
I RECETTORI Fc ESPRESSI SUI FAGOCITI LEGANO GLI ANTICORPI CHE HANNO RICOPERTO LA SUPERFICIE DEI BATTERI

Opsonizzare = preparare al pasto

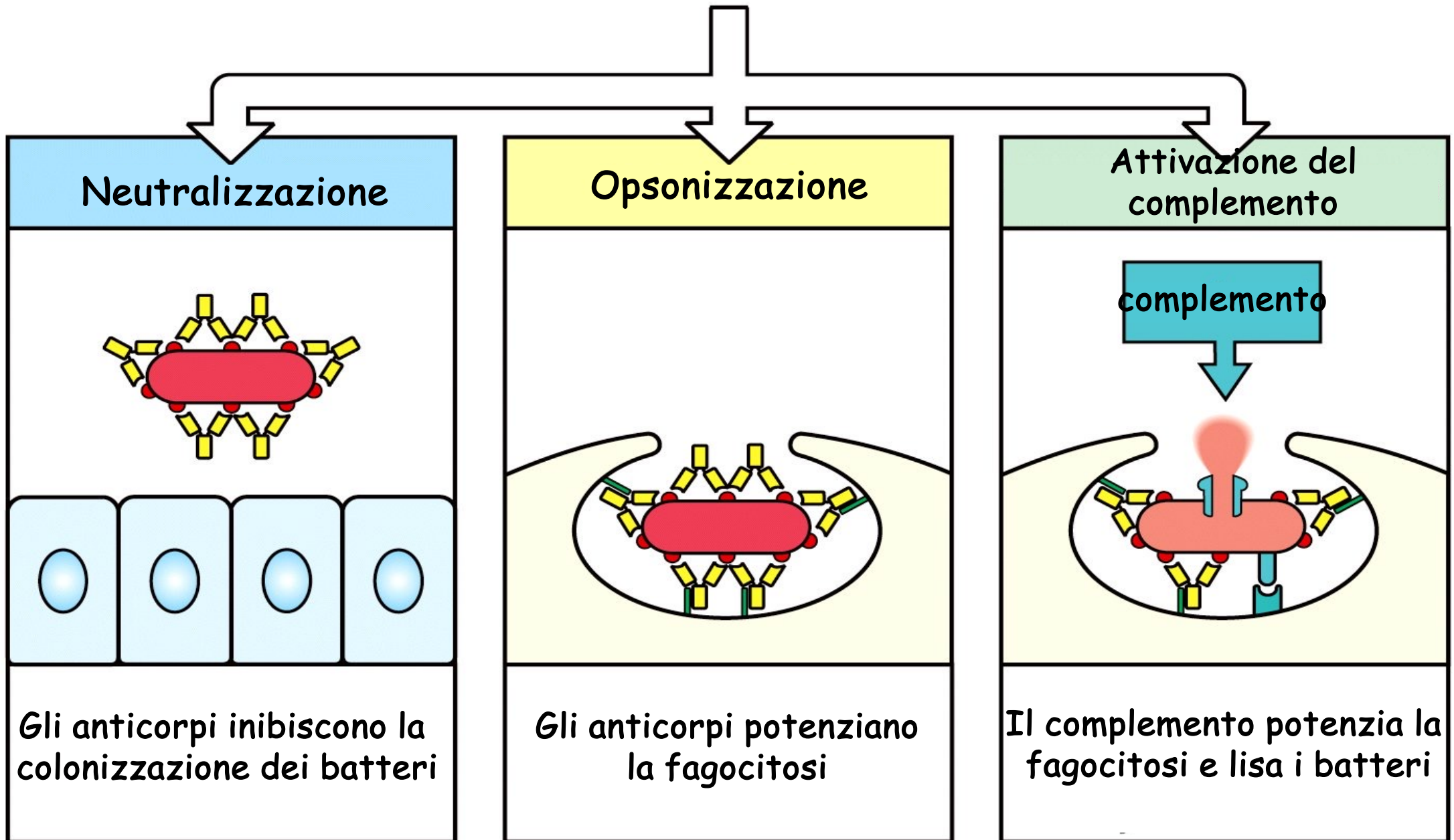
I patogeni opsonizzati vengono fagocitati in maniera più efficiente (10-50 volte di più degli stessi patogeni non opsonizzati)

Le principali sostanze in grado di funzionare da OPSONINE, ossia capaci di opsonizzare i patogeni, sono gli anticorpi.

Meccanismi con cui gli anticorpi combattono le infezioni



Le funzioni effettrici degli anticorpi

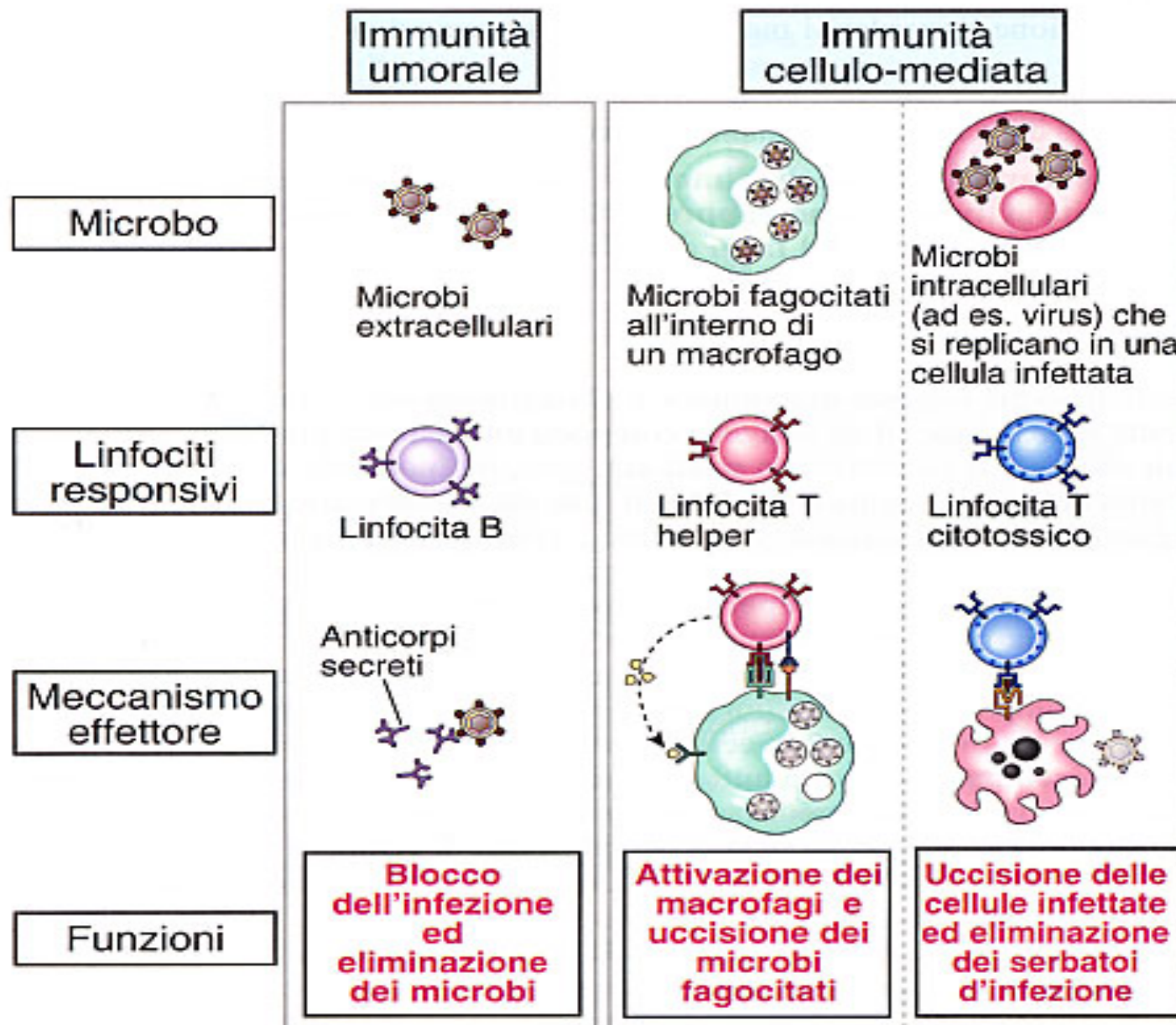


Funzione	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralizzazione	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	-
Opsonizzazione	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilizzazione per le cellule NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilizzazione dei mastociti	-	-	+	-	+	-	-	+++
Attivazione del complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

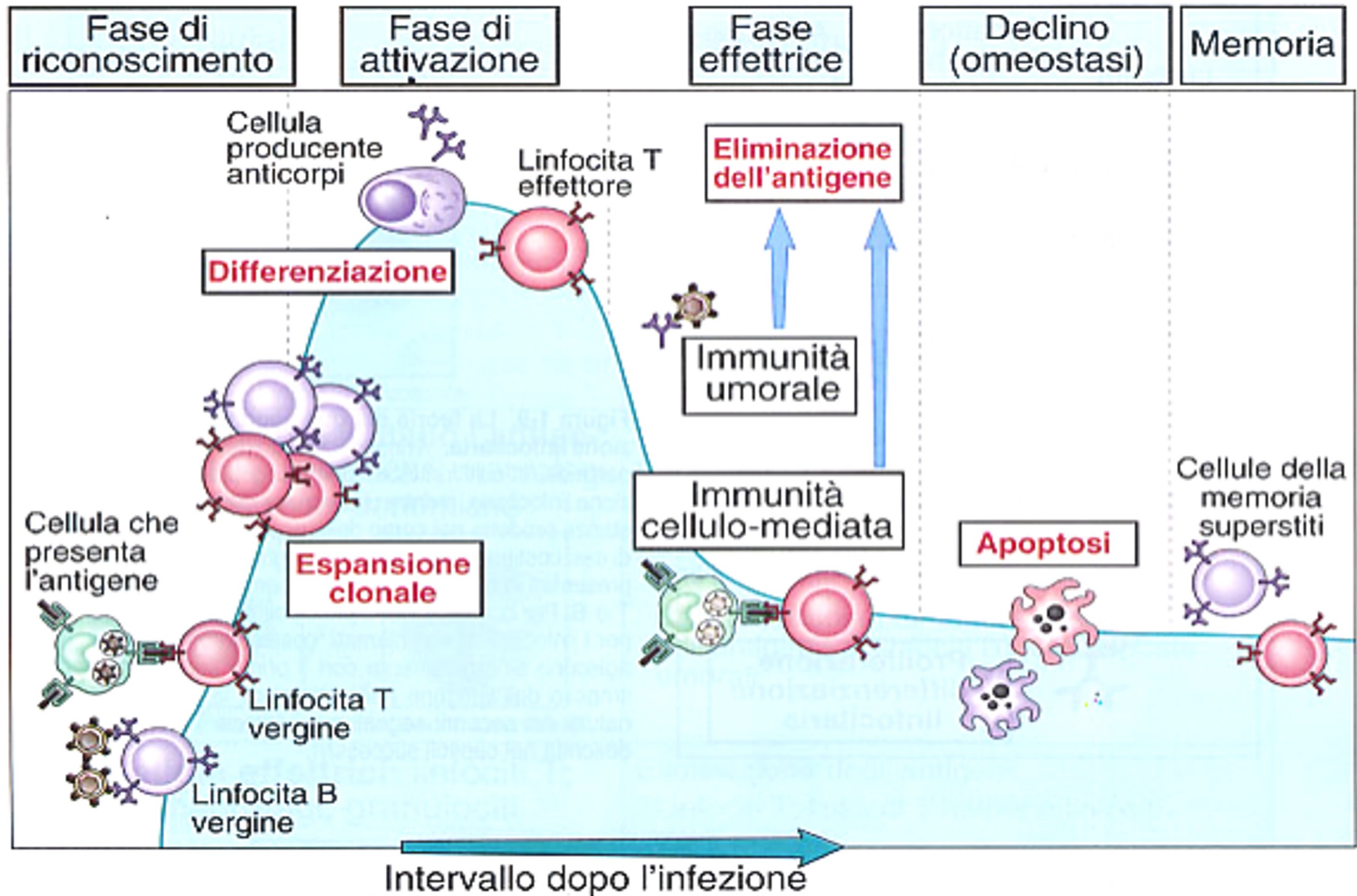
Proprietà	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Trasporto attraverso l'epitelio	+	-	-	-	-	-	+++ (dimero)	-
Trasporto attraverso la placenta	-	-	+++	+	++	++	-	-
Diffusione nei siti extravascolari	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomero)	+
Livelli medi nel siero (mg/ml)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,5	5×10^{-5}

Figura 4.32 Ciascun isotipo di immunoglobulina umana svolge delle funzioni specializzate ed ha distinte proprietà. Le principali funzioni effettrici di ciascun isotipo (+++) sono riportate in rosso intenso, le funzioni minori (++) in rosa intenso e le funzioni ancora meno importanti (+) in rosa pallido. Similmente sono presentate altre proprietà, con la concentrazione sierica media mostrata nella riga in basso. L'opsonizzazione si riferisce alla capacità dell'anticorpo stesso di facilitare la fagocitosi. Gli anticorpi che attivano il sistema del complemento indirettamente causano l'opsonizzazione via complemento. Le proprietà delle IGA1 ed IgA2 sono simili a quelle delle IgA. IgG2 agisce come una opsonina in presenza di una variante genetica del suo recettore per Fc sui fagociti, riscontrata in circa il 50% della popolazione caucasica. NK, Natural Killer.

Le funzioni dell'immunità acquisita variano sulla base del patogeno



Le diverse fasi della risposta immunitaria



Visione integrata della **risposta immunitaria** nella difesa contro le infezioni

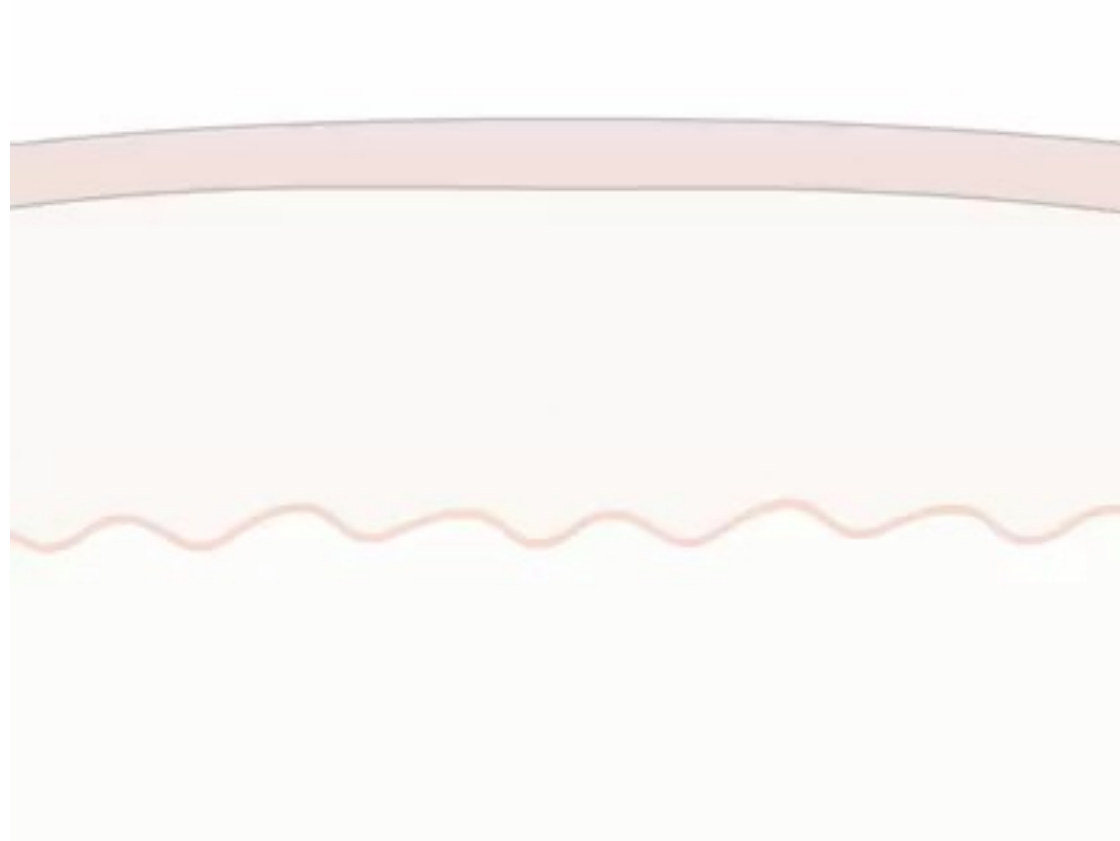
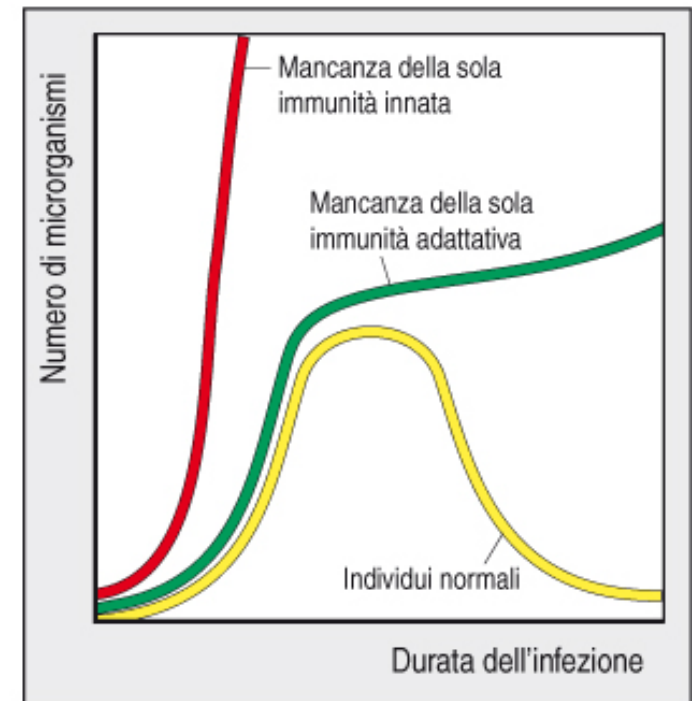


Figura 1.11 I benefici di possedere sia l'immunità innata che quella adattativa. Negli individui normali, un'infezione primaria è eliminata dagli effetti combinati dell'immunità innata e adattativa (linea gialla). In una persona che manca di immunità innata, infezioni non controllate si verificano perché la risposta immunitaria adattativa non può essere avviata senza una precedente risposta innata (linea rossa). In una persona che manca di risposte immunitarie adattative, l'infezione è inizialmente contenuta dall'immunità innata, ma non può essere eliminata (linea verde).



Peter Parham
Il Sistema Immunitario
Edises



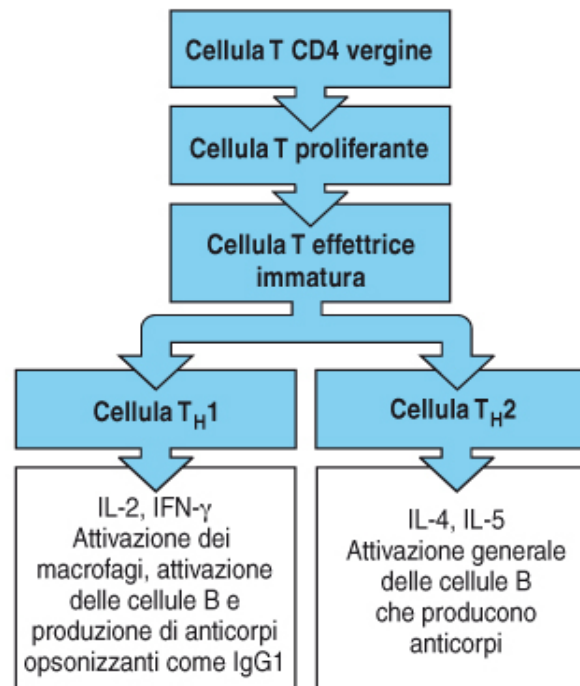


Figura 8.19 Fasi dell'attivazione delle cellule T CD4. Le cellule T CD4 vergini rispondono per prime ai complessi peptide:MHC di classe II attraverso la sintesi di IL-2 e la proliferazione. Le cellule che ne discendono possiedono la potenzialità di diventare cellule T_H1 o T_H2 .

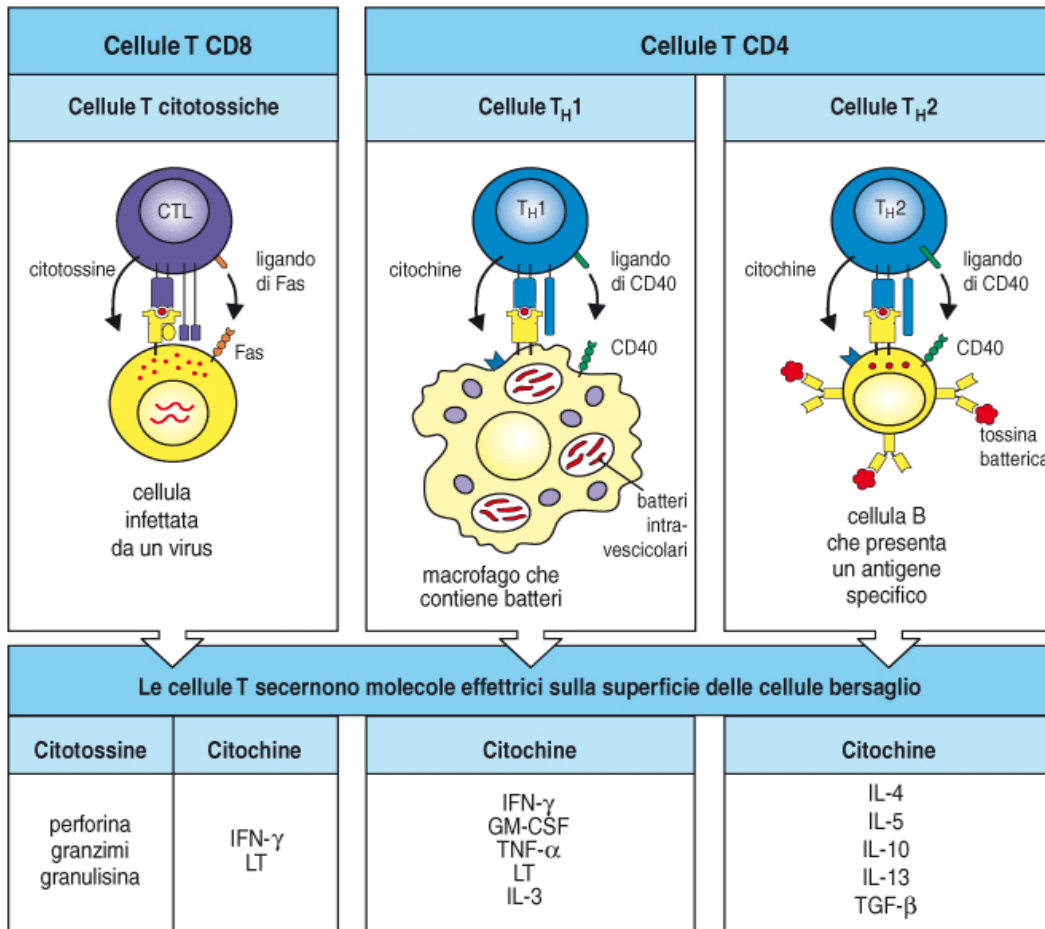


Figura 8.27 I tre tipi di cellule T effettrici producono serie differenti di molecole effettrici. In questa figura sono mostrati i tre tipi di cellule T effettrici, i tipi di cellule bersaglio con cui interagiscono e le molecole effettrici che producono.

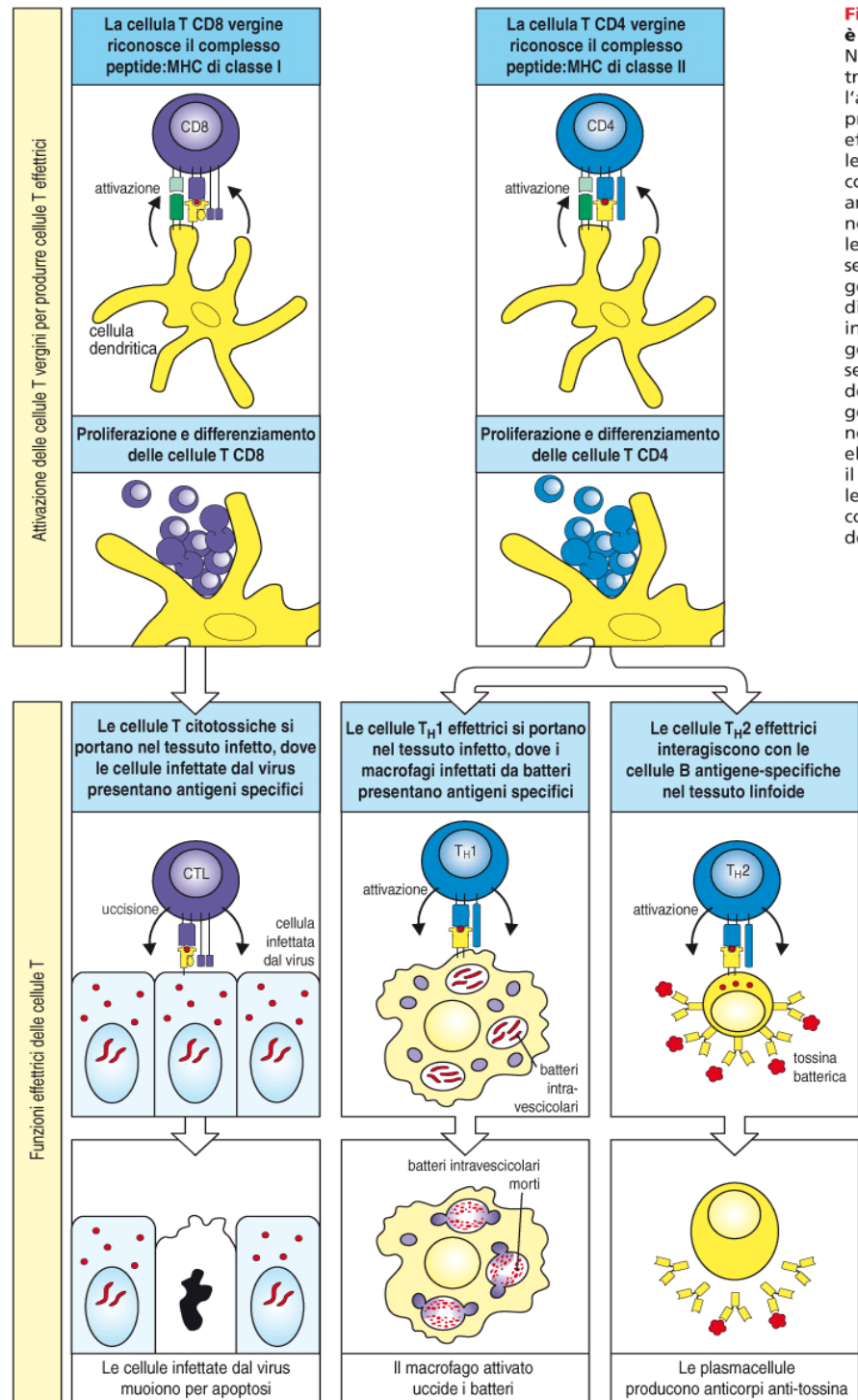


Figura 8.39 La risposta delle cellule T è caratterizzata da due fasi distinte. Nella prima fase, le cellule T vergini incontrano la loro specifica cellula presentante l'antigene professionale, che le induce a proliferare e a differenziarsi in cellule T effettrici. Nella seconda fase, queste cellule T effettrici riconoscono e interagiscono con le cellule bersaglio che legano specifici antigeni. Le cellule T CD8 vergini diventano cellule effettrici CD8 citotossiche (CTL), le quali uccidono cellule bersaglio che presentano peptidi, derivanti da virus o patogeni citoplasmatici, legati a molecole MHC di classe I. Le cellule T CD4 si differenziano in cellule T_H1 o T_H2, che riconoscono antigeni presentati dalle molecole MHC di classe II. Le cellule T_H1 inducono l'attivazione dei macrofagi, cosa che potenzia la loro generale capacità di eliminare un'infezione extracellulare e più specificamente di eliminare i microrganismi che colonizzano il sistema vescicolare macrofagico. Le cellule T CD4 T_H2 attivano le cellule B vergini e controllano molti aspetti dello sviluppo della risposta anticorpale.