

4. IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOLOGIA

Il sistema immunitario è fondamentale per la sopravvivenza, proteggendo l'organismo dall'azione degli agenti infettivi e dallo sviluppo delle neoplasie. Lo stesso sistema immunitario, tuttavia, può essere coinvolto in processi patologici dovuti ad una risposta inappropriata/eccessiva o, al contrario, insufficiente.



Argomenti trattati. Immunità innata: cellule e funzioni cellulari, mediatori solubili. Immunità adattativa: antigeni recettori antigenici BCR e TCR (struttura e caratteristiche funzionali). Cellule dendritiche, sistema MHC, processazione e presentazione dell'antigene. Organizzazione anatomica e funzionale delle cellule dell'immunità adattativa, la ricircolazione linfocitaria. La risposta immune cellulo-mediata: attivazione e risposta delle cellule Th (Th1, Th2, Th17, Treg) e Tc (CTL). La risposta umorale: attivazione delle cellule B, struttura e funzione degli anticorpi. Memoria immunitaria. Tolleranza immunitaria. Il danno immuno-mediato e le reazioni di ipersensibilità (tipi I-IV). Autoimmunità: meccanismi patogenetici dell'autoimmunità e malattie autoimmuni. Sindromi da immunodeficienza primaria e secondaria; HIV e AIDS. Rigetto di trapianto. Amiloidosi.



SISTEMA IMMUNITARIO: sistema di cellule e molecole implicato nella difesa da elementi che, essendo estranei all'organismo, sono capaci di comprometterne il benessere.

Principalmente, gli elementi estranei sono agenti infettivi, ma anche di altra natura.

componenti

modalità d'azione e tipologia di risposta

BARRIERE TESSUTALI*

Rivestimenti tessutali, muco e altre secrezioni, barriere anatomiche interne (pleura, peritoneo, fasce etc.).

Integrità anatomo-funzionale, alla base dell'esclusione e/o confinamento dell'agente patogeno.

* Per maggiori dettagli sulle barriere tessutali, vedi cap. 3, malattie infettive



IMMUNITA' INNATA

-cellule residenti nei tessuti
-cellule reclutate dal sangue
-mediatori solubili

Identificazione e contrasto dell'agente patogeno, basato sul riconoscimento PAMP/DAMP-PRR e sulle funzioni effettrici associate; risposta stereotipata.



IMMUNITA' ADATTATIVA

-cellule (o linfociti) B
-cellule (o linfociti) T

Identificazione e contrasto dell'agente patogeno, basato sul riconoscimento di sue specifiche strutture molecolari (antigeni) da parte di recettori delle cellule B e T (BCR e TCR). La risposta è altamente specifica, e viene memorizzata.



I tre livelli in cui si articola la difesa immunitaria sono sequenziali e integrati.

cellule e sistemi molecolari dell'immunità innata



macrofago



mastocita



neutrofilo



eosinofilo



basofilo

- Macrofagi e mastociti «residenti» sono le prime cellule del sistema immunitario capaci di rispondere all'ingaggio di PRR da parte di PAMP/DAMP.
- La risposta consiste principalmente nella fagocitosi, e nella degranulazione di molecole con azione citotossica.
- In relazione alla severità dell'ingaggio, la risposta delle cellule residenti può determinare il reclutamento di leucociti circolanti.

I leucociti circolanti, principalmente neutrofili, rispondono agli agenti patogeni in modo simile a quello di macrofagi e mastociti (fagocitosi e degranulazione) e, in aggiunta, sostengono il reclutamento di altri leucociti circolanti (infiammazione).



Natural Killer

- Le cellule NK riconoscono direttamente ed eliminano cellule anomale (ad es. cellule infettate da virus, e cellule tumorali).
- Si ritiene che sviluppino una specifica modalità di memoria, ponendosi al confine fra immunità innata e adattativa.



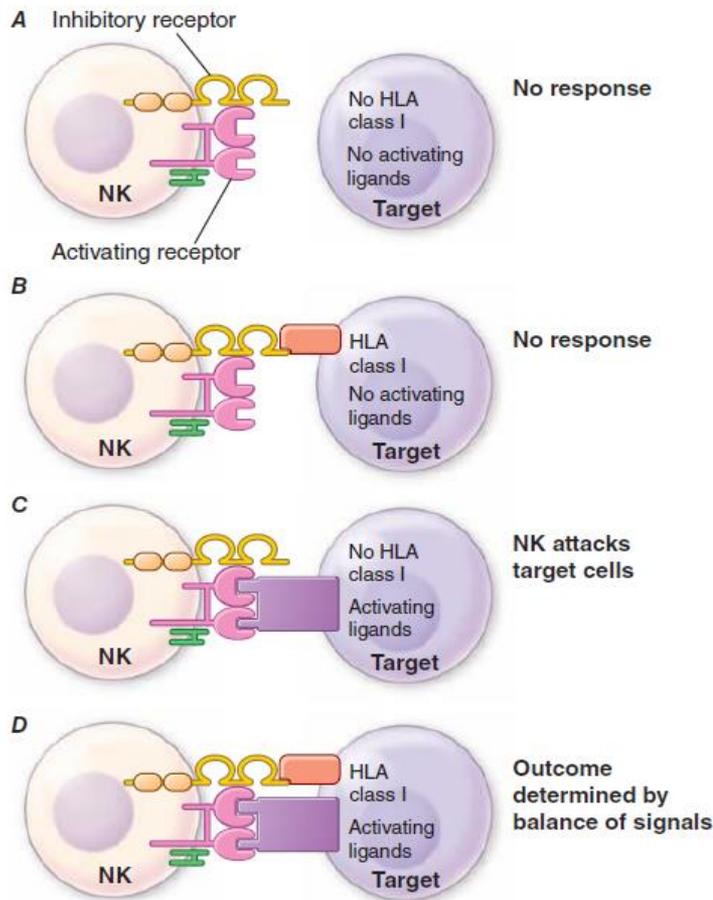
Cellula dendritica

- Cellule dendritiche (DC), presenti nella maggior parte dei tessuti, ampiamente dotate di recettori PRR. Dopo internalizzazione (endo-fagocitosi) di materiale extracellulare, ne degradano la componente proteica producendo oligopeptidi (antigeni) che vengono posizionati sulla membrana plasmatica in associazione a proteine MHC ai fini della "presentazione" alle cellule T. Per tale funzione, le DC sono definite APC (antigen presenting cells).
- Operando da APC, le DC integrano la risposta innata a quella adattativa.

Sistemi molecolari dell'immunità innata

Sistema Complemento	Lisi delle cellule bersaglio, opsonizzazione, effetti pro-infiammatori.
Proteine di fase acuta	Proteine plasmatiche la cui concentrazione varia in presenza di infiammazione, con varie azioni (vedi).

Linfociti NK. 5-10% dei linfociti circolanti, uccidono cellule anormali (ad es. tumorali e cellule infette da patogeni intracellulari). Sono capaci di riconoscere le cellule da eliminare, ma non lo fanno tramite recettori BCR o TCR.



Come una cellula NK, grazie all'azione combinata di recettori attivatori e recettori inibitori, regola la sua attività nei confronti della cellula con cui interagisce (target).

In (A), la cellula target non mostra sulla propria superficie né segnali di inibizione (ad es. proteine MHC classe I) né segnali di attivazione. In (B), la cellula target mostra invece molecole MHC classe I che interagiscono con recettori inibitori della cellula NK. In entrambi i casi (A, B) la cellula NK non si attiva nei confronti della cellula target.

In (C), la cellula target presenta sulla propria superficie segnali capaci di ingaggiare recettori attivatori sulla NK che, in assenza di segnali capaci di ingaggiare recettori inibitori, si attiva e determina la morte della cellula target.

Infine in (D), la cellula target mostra sia segnali capaci di ingaggiare recettori inibitori sia segnali capaci di ingaggiare recettori attivatori della cellula NK. Questa è verosimilmente la situazione che si verifica con maggiore frequenza, e il risultato dipenderà dal tipo di segnale prevalente.

- Le cellule NK producono citochine, principalmente IFN- γ (attivazione dei M ϕ), e proliferano in risposta a varie citochine.
- Avendo recettori Fc γ R, possono mediare la ADCC.



Riassumendo, l'immunità innata (1) ostacola la diffusione di agenti patogeni che abbiano superato le barriere tessutali, (2) ne determina l'eliminazione, e (3) avvia e regola la risposta adattativa.

Principali funzioni dell'immunità innata

1. Reclutamento e attivazione leucocitaria (infiammazione) Durante le reazioni dell'immunità innata, mediatori cellulari e plasmatici di varia origine (citochine, frammenti del complemento e altri mediatori) attivano le modificazioni vascolari e cellulari finalizzate al reclutamento e all'attivazione leucocitaria, producendo così il quadro patologico dell'infiammazione.

2. Difesa antivirale

- Gli interferoni (IFN) sono citochine prodotte dalle cellule immunitarie (ma anche da quelle tessutali) in risposta a vari agenti patogeni (inclusi virus, batteri etc.).
- Gli IFN sono distinti in **IFN tipo I (IFN α , IFN β); IFN tipo II (IFN γ); tipo III (IFN λ)**.
- **IFN α e IFN β** : importanti nella risposta innata antivirale; agiscono su cellule infette e non, determinando l'attivazione di enzimi che degradano gli AN virali e inibiscono la replicazione virale: "stato antivirale".

3. Avvio e regolazione della risposta adattativa

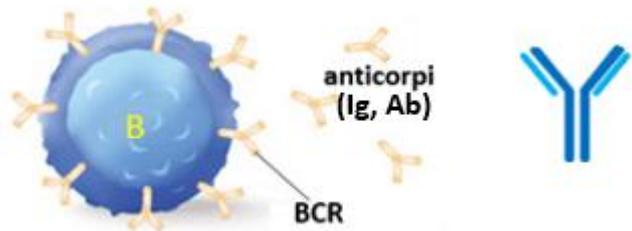
Produzione dei segnali molecolari che avviano e regolano la risposta adattativa (cellule dendritiche: funzione APC, e produzione di citochine).



Attenzione: in assenza di attivazione della risposta innata, non può esserci attivazione della risposta adattativa.

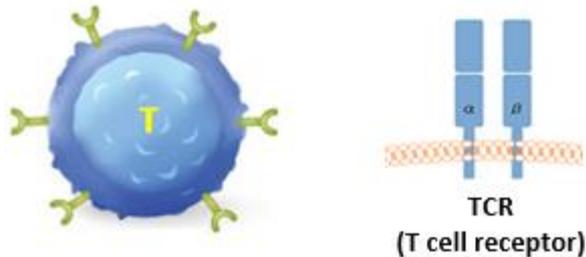
Immunità adattativa

I fondamenti della risposta adattativa: il riconoscimento dell'antigene. A differenza della risposta innata, basata sulla funzione dei recettori PRR, il sistema adattativo è progettato per rispondere a un numero virtualmente illimitato di strutture molecolari (antigeni). Questa proprietà dipende da due principali tipi di recettori: anticorpi e TCR.



Gli anticorpi (o immunoglobuline) sono molecole espresse come recettori di superficie delle cellule B (BCR) o secrete, in entrambi i casi con la stessa specificità per l'antigene.

Riconoscono antigeni sia in fase fluida sia associati alla superficie cellulare, e di varia natura chimica (strutture conformazionali presenti sulle proteine in configurazione terziaria, e anche carboidrati e lipidi).



I TCR $\alpha\beta$ (forma più comune dei TCR) sono espressi come recettori di superficie delle cellule T, e riconoscono esclusivamente antigeni pMHC (oligopeptidi lineari associati a proteine MHC) sulla superficie di cellule dette APC (antigen-presenting cell).

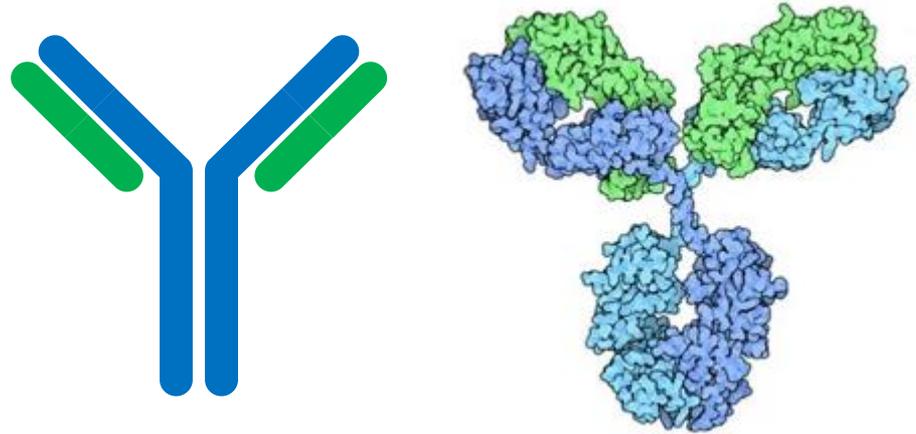


Antigene: entità molecolare riconosciuta da BCR o TCR. É costituito generalmente da pochi residui peptidici o glicidici (**epitopo**) che fanno parte di strutture molecolari più grandi a loro volta appartenenti a un agente infettivo, a cellule tumorali, a materiale inerte dannoso, o a un tessuto proprio (self).

MHC: sistema maggiore di istocompatibilità.

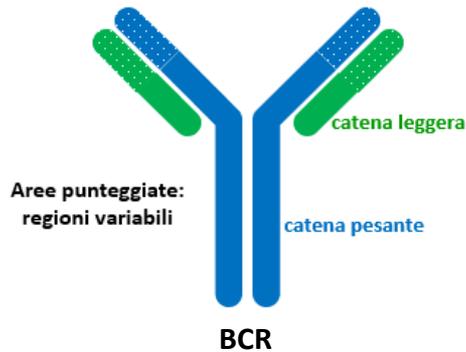
Specificità degli anticorpi/BCR e dei TCR

Il **repertorio recettoriale** degli anticorpi/BCR e dei TCR è enormemente vasto, calcolato fra 10^{11} e 10^{18} (quindi virtualmente illimitato).



Questa proprietà, che è alla base della natura anticipatoria della risposta adattativa, dipende da un meccanismo molecolare detto **ricombinazione somatica intragenica**, operativo esclusivamente nelle cellule B e nelle cellule T.

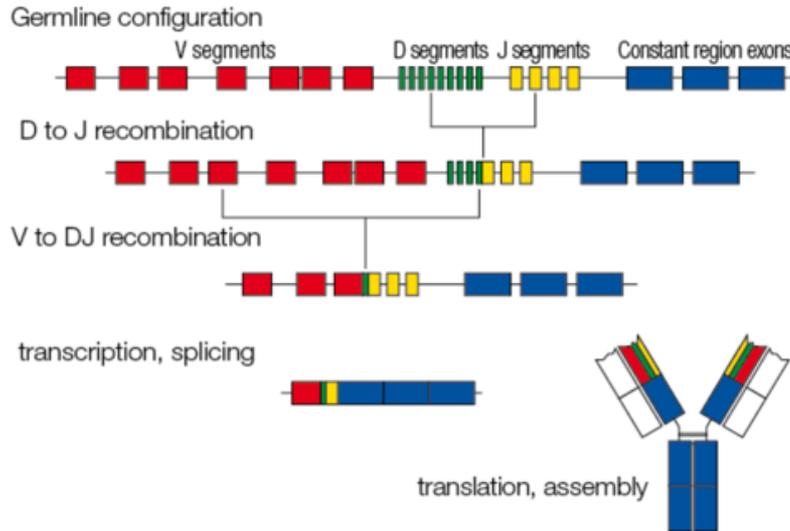
Ricombinazione somatica intragenica e produzione della diversità dei recettori BCR e TCR



Come si arriva ad avere BCR diversi fra una cellula B e l'altra?



Le catene dei recettori antigenici sono codificate da ≈ 400 segmenti genici che, durante la maturazione delle cellule B e T, vanno incontro alla **ricombinazione somatica intragenica**. Le B e T sono le uniche cellule dell'organismo a operare tale processo (enzimi RAG-1 e RAG-2, recombination activating genes).



Ricombinazione V(D)J e sintesi della catena pesante di BCR. Durante il processo vengono prima scelti, fra i diversi disponibili, un segmento D e uno J (riarrangiamento DJ). Quindi, viene scelto un segmento V che viene aggiunto al riarrangiamento DJ per formare un esone VDJ completo, al quale viene associata la regione costante C.

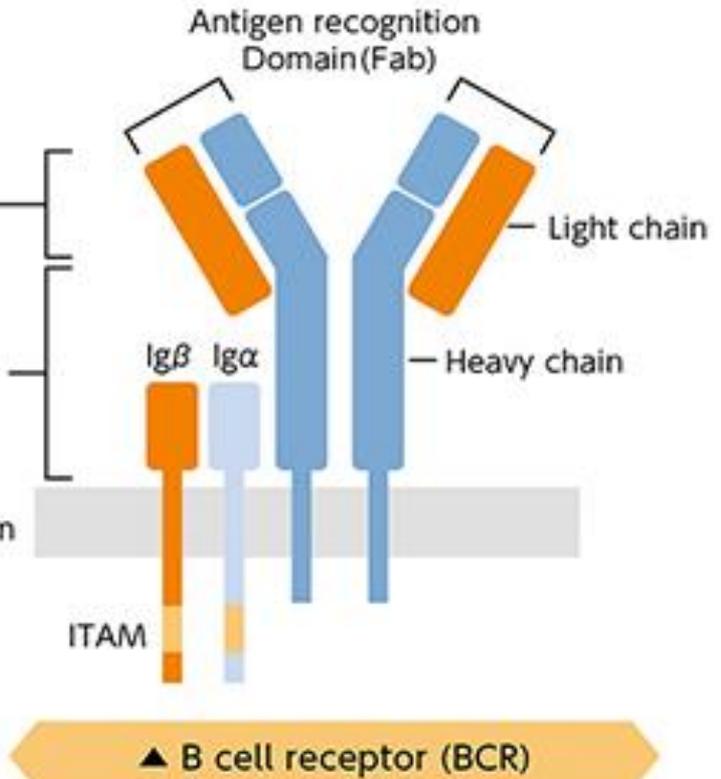
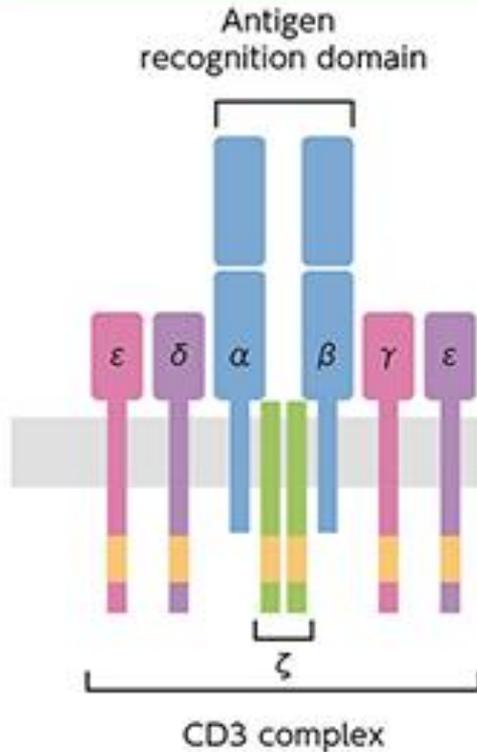
L'enorme varietà recettoriale ($10^{11} \div 10^{18}$) deriva da:

- **ricombinazione casuale** dei segmenti VDJ (V, 40; D, 23; J, 6) (diversificazione combinatoriale)
- **diversificazione (imprecisione) giunzionale** (inserzione/delezione di 3 (o un multiplo di 3) nucleotidi ai punti di giunzione dei segmenti).
- **appaiamento casuale delle catene leggere**
- In aggiunta, il BCR nel corso della risposta adattativa va incontro all'**ipermutazione somatica** (vedi).

Un processo simile viene effettuato per la catena leggera di BCR e per le catene dei TCR: il risultato è che ogni singola cella B o T prodotta (e le cellule che da essa potranno derivare, cioè nell'insieme il «clone» linfocitario), è caratterizzata da una singola e specifica tipologia di recettore BCR o TCR, capace di riconoscere un determinato antigene, e presente in decine di migliaia di copie sulla membrana plasmatica.

TCR, BCR e complessi molecolari associati

▼ T cell receptor (TCR)

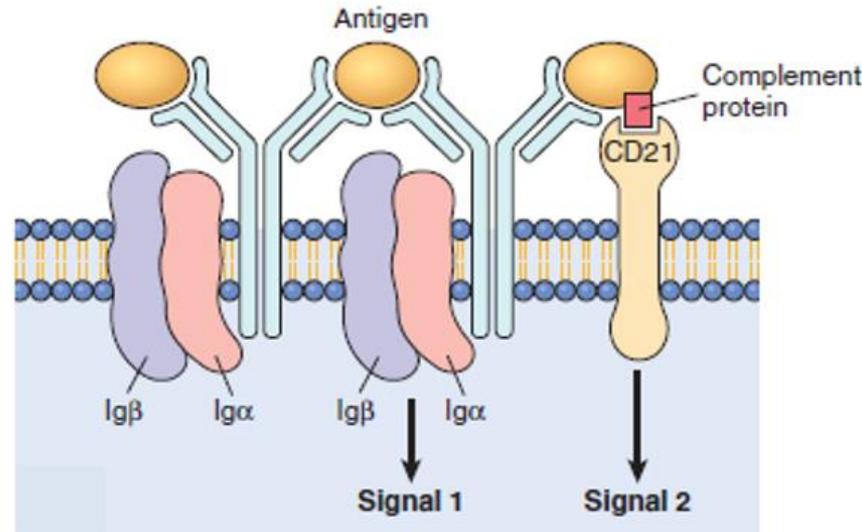


TCR è formato da un eterodimero $\alpha\beta$, con una regione variabile per l'interazione con pMHC ed una regione costante, associata alla membrana. Il **complesso del TCR**, formato dalle molecole CD3 e dalla coppia ζ , serve a trasferire all'interno della cellula le modificazioni conformazionali derivanti dall'interazione fra TCR e antigene.

BCR è formato da due identiche catene pesanti μ e due identiche catene leggere (κ o λ). Ogni catena è costituita da una regione variabile e una costante. Il **complesso del BCR**, costituito da Ig α e Ig β , ha funzioni analoghe a quelle del complesso del TCR.

ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)

BCR: interazione con l'antigene e risposta della cellula B



Struttura dei BCR e attivazione delle cellule B

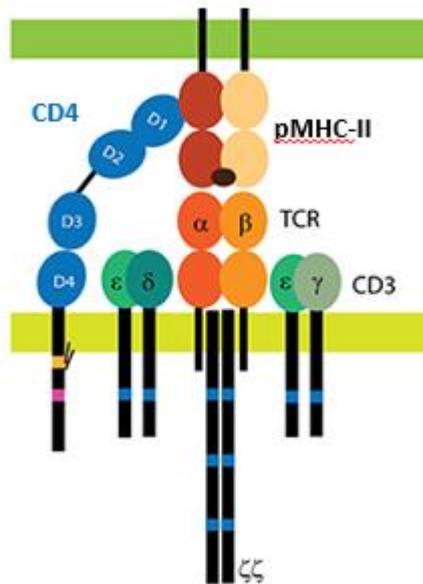
- Il BCR (anticorpo associato alla membrana delle cellule B) è associato al dimero Igα-Igβ, che trasduce nel citoplasma il segnale generato dall'interazione con l'antigene (**segnale 1**).
- In aggiunta all'interazione con l'antigene, sono necessari altri segnali per l'attivazione della cellula B: nel caso in figura, il recettore CD21 della cellula B interagisce con un frammento del complemento derivato da C3 e associato all'antigene, e promuove l'attivazione della cellula B (**segnale 2**).

- Gli antigeni riconosciuti da BCR sono di varia natura (strutture conformazionali presenti sulle proteine in configurazione terziaria, carboidrati e lipidi: in altre parole, l'antigene così com'è), sia solubili (esempio in figura) sia associati alla superficie cellulare.
- La tipologia dell'antigene guiderà l'attivazione della cellula B e la sua successiva differenziazione in plasmacellula produttrice di anticorpi (forme secrete dei recettori BCR).

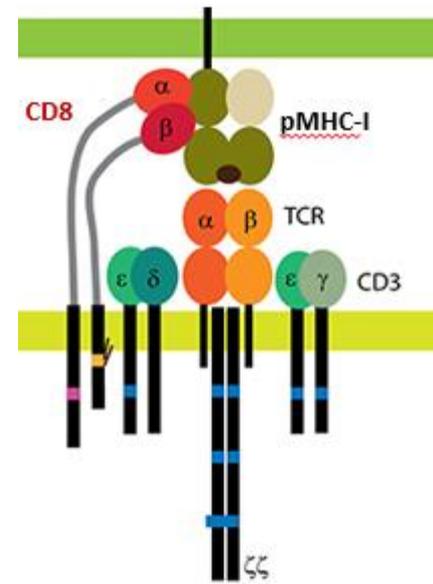
Recettore TCR, e co-recettori CD4 e CD8

- Il recettore TCR riconosce antigeni peptidici associati a molecole del sistema MHC (pMHC classe I, e pMHC classe II) sulla superficie di altre cellule.
- Le cellule T sono caratterizzate dal recettore TCR (prevalentemente $\alpha\beta$), e si distinguono in due principali gruppi in base al co-recettore associato a TCR.

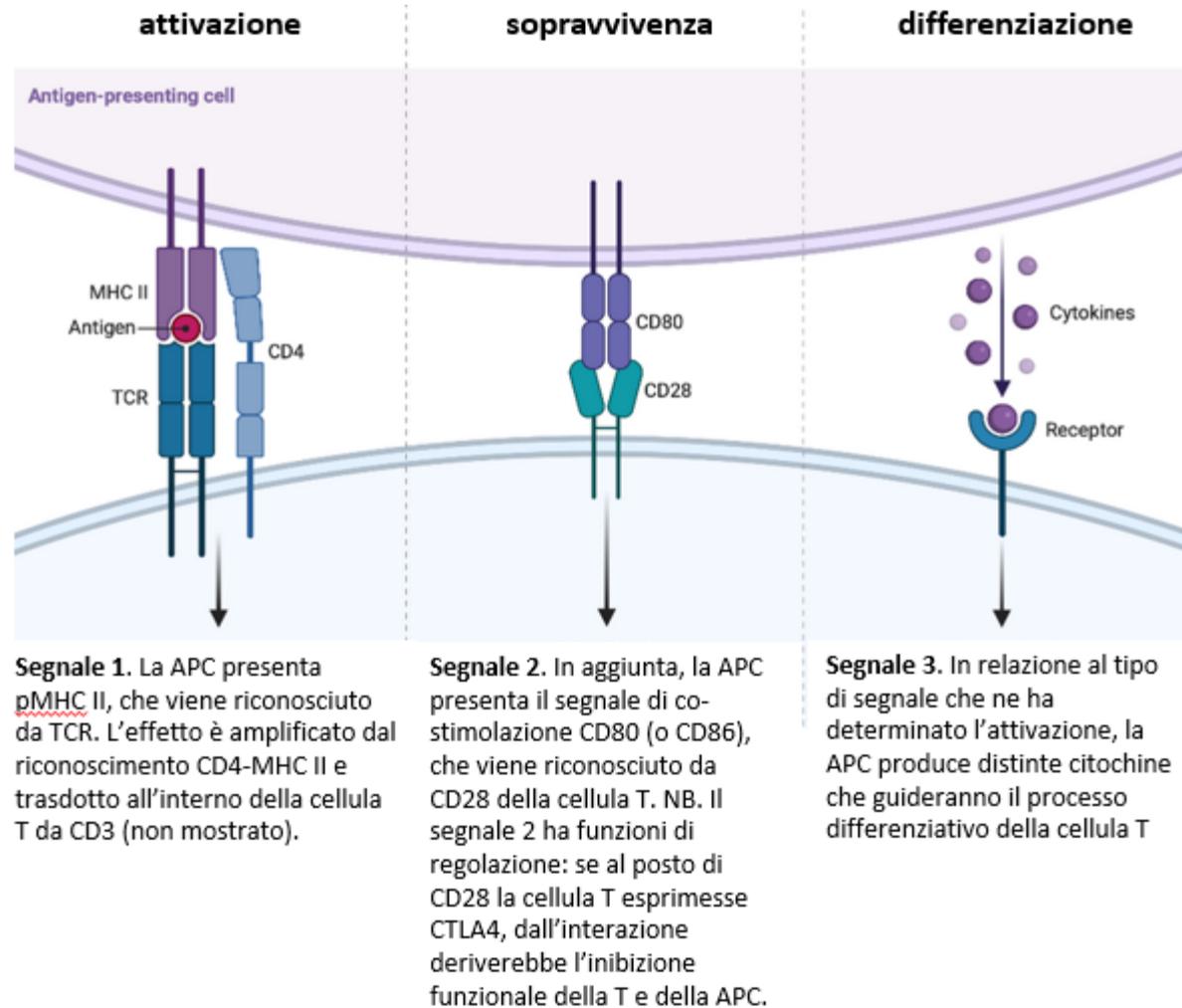
cellule TCD4+ (Th): 60% delle cellule T, co-recettore CD4. TCR riconosce pMHC-II (peptide associato a MHC-II), CD4 riconosce MHC-II (parte invariante).



cellule TCD8+ (Tc): 30% delle cellule T, co-recettore CD8. TCR riconosce pMHC-I (peptide associato a MHC-I), CD8 riconosce MHC-I (parte invariante).

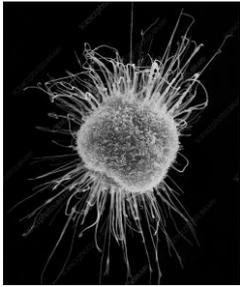


TCR: interazione con l'antigene e risposta di una cellula T (TCD4+, nell'esempio)



Si tenga presente che molte altre interazioni molecolari (non mostrate) sono operative durante il lungo contatto fra cellula Th e APC necessario per l'attivazione (sinapsi immunologica): fra queste, CD40L (cellula TCD4)-CD40 (APC) è importante per l'attivazione della T e per l'ulteriore maturazione della APC (che diventa «autorizzata»).

NB. Le interazioni di una cellula Tc sono simili, eccetto che ai fini del segnale 1 operano le interazioni TCR-pMHC I, e CD8-MHC I.



Nel sistema immunitario alcuni tipi cellulari denominati **APC (cellule presentanti l'antigene)** sono capaci di catturare antigeni e presentarli ai linfociti. Le cellule più importanti implicate nella presentazione di antigeni peptidici alle cellule T sono le **cellule dendritiche (DC)**

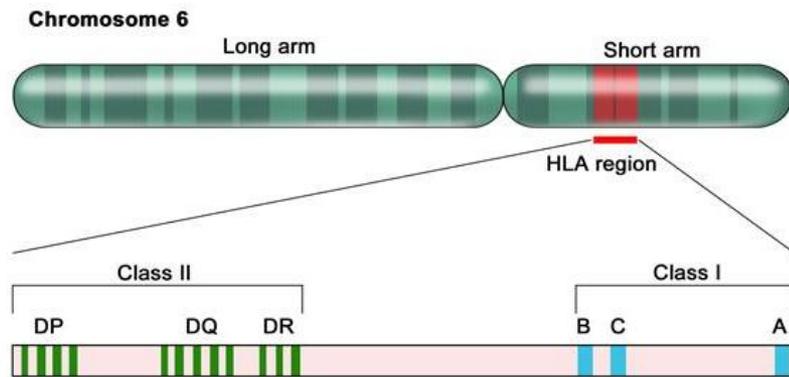
- 1. DC convenzionali migratorie.** Le DC originano nel MO, e i precursori immaturi raggiungono tutti i tessuti, dove risiedono come DC immature. Hanno molti prolungamenti citoplasmatici che, dotati di un'ampia varietà di PRR, si estendono a coprire un'ampia area.
2. Le DC monitorano l'ambiente in cui risiedono e possono essere attivate dal riconoscimento di materiale estraneo (PAMP/DAMP-PRR) che viene internalizzato (endocitosi o fagocitosi) e degradato in endo-fagolisomi.
3. Le DC attivate si muovono entrando nei vasi linfatici e migrano verso i linfonodi tributari (seguendo il gradiente di chemochine come CCL19 e CCL21). Durante il viaggio, le **DC convenzionali migratorie**, vanno incontro a maturazione: dal materiale proteico estraneo internalizzato e degradato elaborano pMHC (p = oligopeptidi provenienti dalle proteine del patogeno), posizionandoli sulla superficie cellulare, assieme a recettori di co-stimolazione (ad es. CD80/CD86).
4. Le DC migratorie raggiungono i linfonodi dove, nella zona paracorticale, presentano pMHC alle cellule T.

Altre popolazioni di DC (in aggiunta alle DC convenzionali migratorie)

- **DC follicolari:** risiedono nei follicoli linfoidi, e catturano antigeni legati ad anticorpi o al complemento (hanno recettori FcR per IgG e recettori CR1 per il frammento C3b). Presentano l'antigene alle cellule B, e selezionano le cellule B con la più alta affinità fra BCR e antigene.
- **DC plasmacitoidi:** presenti in circolo e negli organi linfoidi sono la fonte principale di IFN di tipo I (risposta antivirale).

Sistema MHC (sistema maggiore di istocompatibilità), noto anche come HLA (nell'uomo)

sistema molecolare per la presentazione di antigeni peptidici alle cellule T

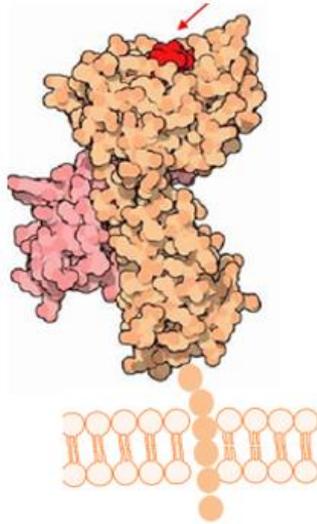


Il sistema MHC (HLA) è codificato da ≈ 200 geni sul cromosoma 6, raggruppati in tre classi:

- MHC classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)
- MHC classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR)
- MHC classe III (componenti solubili: fattori del complemento, citochine) (non mostrato)

▪ **I geni che codificano per il sistema MHC sono caratterizzati da un elevato polimorfismo:** la presenza di migliaia di varianti alleliche fa sì che ogni individuo di una specie abbia proteine MHC diverse da quelle degli altri individui. Il grado di diversità è massimo fra soggetti non consanguinei, più moderato fra consanguinei, e pressoché assente nei gemelli identici.

▪ **Le due classi del sistema MHC implicate nella presentazione antigenica alle cellule T, MHC classe I e MHC classe II, sono distinte per struttura, distribuzione cellulare, e funzione.**



MHC classe I

- Eterodimero formato da una catena α (codificata da HLA-A, HLA-B, e HLA-C) e da β 2-microglobulina.
- Tutte le cellule nucleate (piastrine incluse), esprimono pMHC I in associazione alla membrana plasmatica.
- Il peptide antigenico (in rosso) è associato alla porzione extracellulare della catena α .

Funzione: presentazione a cellule TCD8+ di peptidi provenienti da proteine citoplasmatiche.

Le proteine del citosol sono degradate nel sistema proteasomico



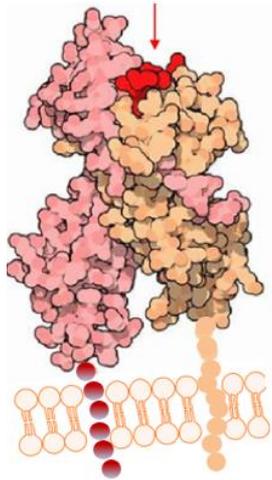
i peptidi risultanti sono trasportati nel RE ed associati a MHC classe I e quindi a β 2-microglobulina



il complesso p-MHC classe I è trasportato sulla superficie cellulare, e presentato a cellule TCD8+.

Implicazioni

- Tutte le cellule nucleate possono essere infettate da virus, e quando le cellule infette presentano sulla propria superficie pMHC classe I (p = polipeptide derivante da una proteina virale), vengono riconosciute dalle cellule TCD8+ ed eliminate.
- Tutte le cellule nucleate possono diventare tumorali. Le cellule TCD8+ possono riconoscere le cellule tumorali per la presenza di pMHC classe I (dove p = polipeptide derivante da una proteina espressa solo o prevalentemente dalla cellula tumorale).



MHC classe II

- Eterodimero formato da catena α e catena β , codificate da HLA-DP, HLA-DQ, e HLA-DR.
- Espresse sulle APC (cellule presentanti l'antigene) (DC, macrofagi, linfociti B). Il peptide antigenico (in rosso) è associato sia ad α che a β .

Funzione: presentazione a cellule TCD4+ di antigeni che derivano da materiale proteico extracellulare internalizzato.

Il materiale presente in fagosomi ed endosomi è digerito a seguito della fusione lisosomiale

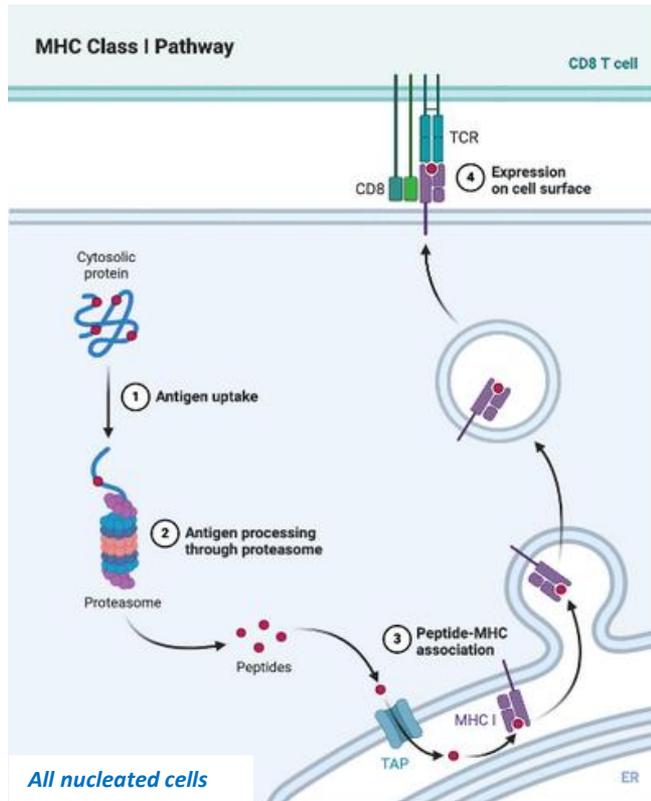


nelle vescicole stesse i peptidi risultanti sono associati a MHC classe II e quindi trasportati sulla superficie cellulare, per la presentazione a cellule TCD4+.

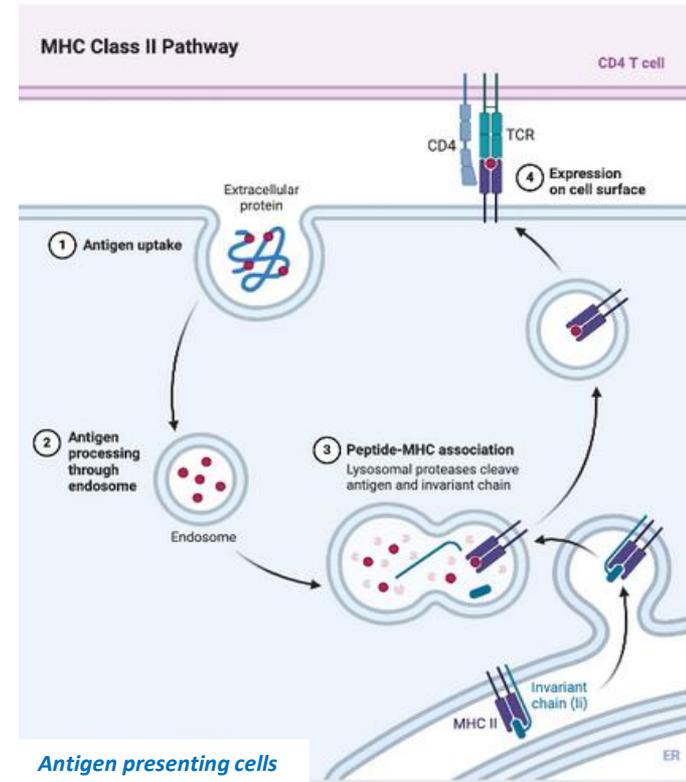
Implicazioni

- quando una DC (o un macrofago o una cellula B) internalizza una struttura estranea, dal materiale proteico produce p-MHC classe II e li espone sulla propria superficie, ai fini della presentazione a cellule TCD4+.
- Gli effetti dell'interazione dipenderanno dalle cellule coinvolte.

Processazione e presentazione dell'antigene



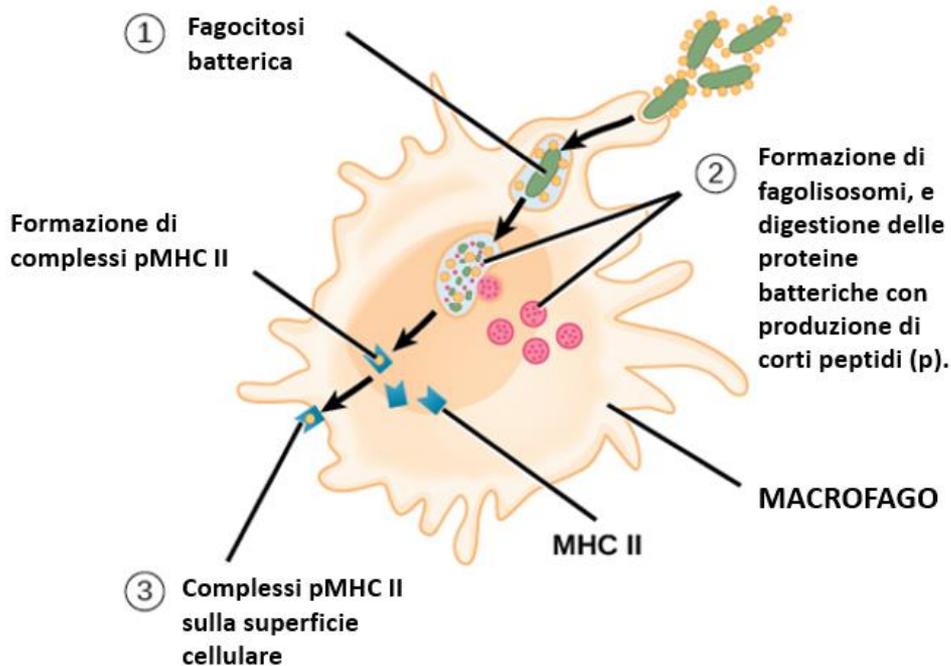
pMHC classe I. In tutte le cellule nucleate, le proteine citosoliche sono degradate nel proteasoma, e i peptidi risultanti sono trasportati (TAP) nel RE. Dopo la loro formazione, i complessi pMHC classe I pervengono sulla superficie cellulare dove sono ispezionabili da cellule TCD8+.



pMHC classe II. Materiale proteico di provenienza extracellulare viene internalizzato (endocitosi e fagocitosi) dalle APC (DC, MØ, B). Successivamente alla fusione coi lisosomi (non mostrata), le proteasi lisosomiali digeriscono le proteine in corti polipeptidi. Dopo la fusione con vescicole contenenti MHC II, si formano pMHC II, che pervengono sulla superficie cellulare dove sono ispezionabili da cellule TCD4+.

NB: la processazione di proteine del citosol in pMHC classe I è un processo costantemente operativo in tutte le cellule nucleate, mentre la processazione di proteine di provenienza extracellulare in pMHC classe II è specifico delle cellule con funzione APC.

Anche i macrofagi operano come APC (*)



I macrofagi monitorano il microambiente del tessuto in cui si trovano, grazie a un'ampia varietà di recettori PRR.

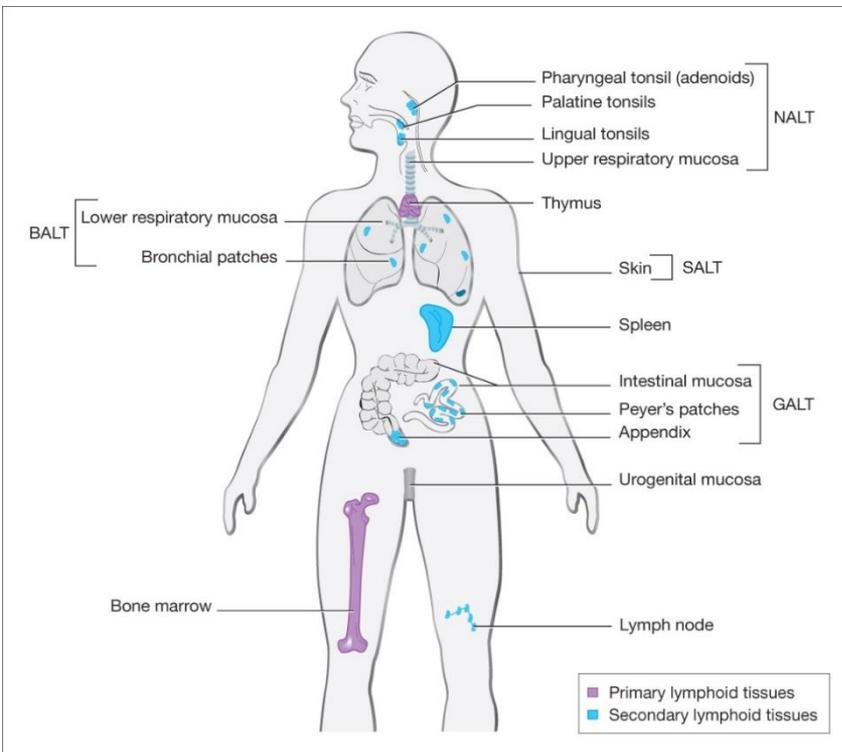
- Come le DC, anche i MØ fagocitano materiale estraneo dalla cui componente proteica producono pMHC classe II, associandoli alla propria superficie.
- I pMHC classe II saranno presentati a cellule Th (effetttrici o della memoria)
- In aggiunta al riconoscimento antigenico, alla cooperazione MØ-Th contribuisce l'interazione fra le rispettive molecole di superficie CD40-CD40L.
- I MØ si iperattivano in risposta a citochine di T attivati, e con le citochine prodotte amplificano le risposte di cellule T e B (reciprocità).

**Come si vedrà più avanti, anche le cellule B possono operare da APC, ma il materiale estraneo viene riconosciuto da BCR.*

Generalmente, le DC sono considerate APC «professionali», in quanto specializzate nella processazione e presentazione dell'Ag a cellule T, mentre MØ e cellule B sono considerate APC «non professionali».

Organi, cellule, e organizzazione generale del sistema immunitario adattativo

~2 x10¹² linfociti (massa paragonabile a quella del fegato)*, distribuiti in organi linfoidi primari e secondari.

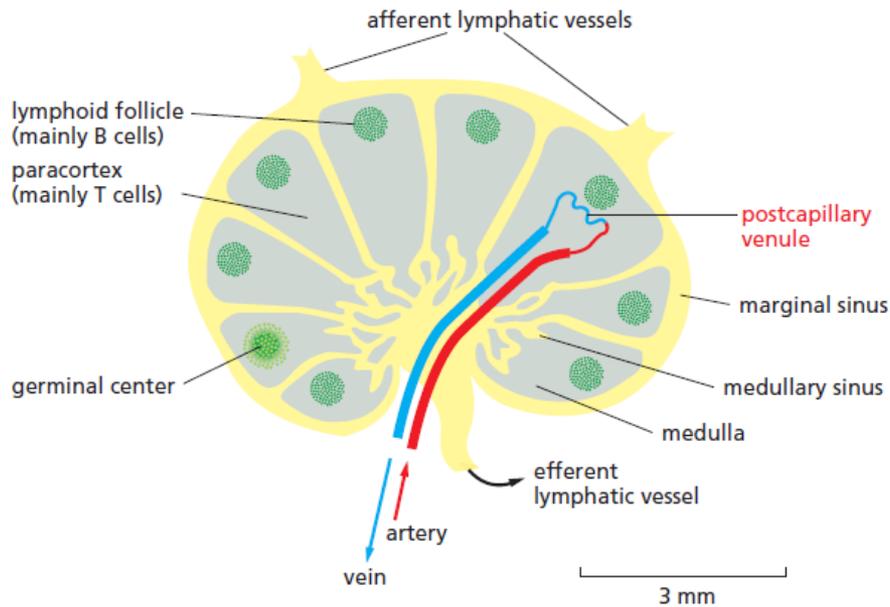


NALT (nasal-associated lymphoid tissue), **SALT** (Skin-associated LT), **GALT** (gut-associated LT, **BALT** (bronchial-associated LT).

- Midollo osseo e timo sono gli **organi linfoidi primari**, dove i progenitori linfoidi proliferano e si differenziano in linfociti B (midollo) e linfociti T (timo) maturi (naive, o vergini).
- I linfociti maturi lasciano gli organi linfoidi primari attraverso i vasi sanguigni, e raggiungono i linfonodi e gli altri tessuti linfoidi, detti collettivamente **organi linfoidi secondari (OLS)**, dove attraversano la parete venulare post-capillare ed entrano nel parenchima.
- Negli OLS, i linfociti maturi possono incontrare l'antigene ed attivarsi. In caso contrario, i linfociti lasciano i linfonodi attraverso i vasi linfatici efferenti e, muovendosi di linfonodo in linfonodo lungo le vie linfatiche, raggiungono infine il sistema venoso (tramite il dotto toracico e il dotto linfatico destro).
- Il movimento continuo dei linfociti fra vasi sanguigni e vasi linfatici è detto **ricircolazione linfocitaria**, ed è finalizzato a ottimizzare la probabilità di incontro fra ogni linfocita maturo e il corrispondente antigene (si stima che il numero dei linfociti naïve per un determinato antigene sia molto basso (1/10⁵-10⁶).
- La ricircolazione linfocitaria è il meccanismo chiave alla base della sorveglianza immunitaria.

* Un così alto numero di cellule è necessario per presidiare superfici anatomiche molto ampie (ad es. cute, 2 mq; mucose respiratorie e intestinali, 100 e 400 mq).

struttura di un linfonodo, e distribuzione dei linfociti B e T



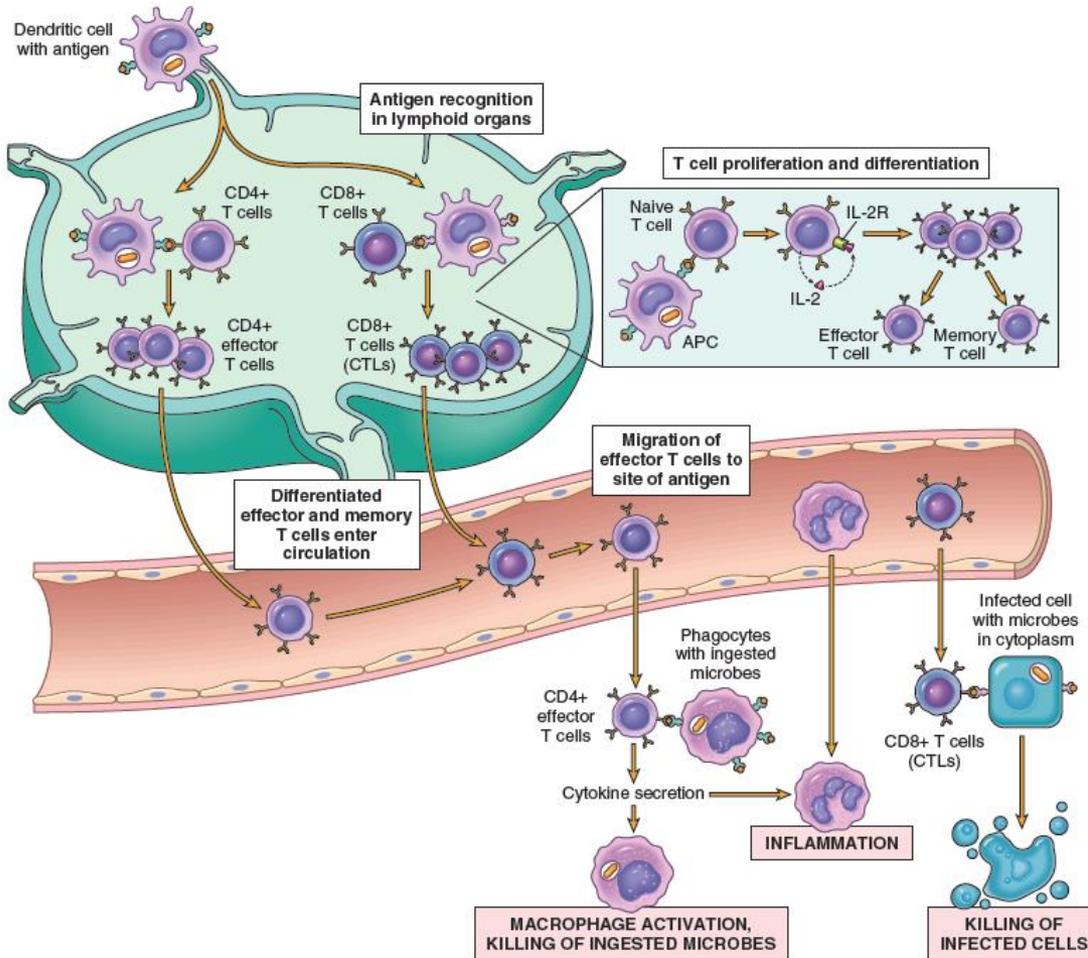
incontro con l'antigene e attivazione

A seguito dell'incontro con l'antigene nell'organo linfoide secondario, le cellule B o T mature si attivano, proliferano, e si differenziano in cellule effettrici (a vita breve) e cellule della memoria (a vita lunga).

risposta adattativa: componenti, denominazione e principali finalità

componenti	denominazione	azione
cellule T	risposta cellulare (o cellulo-mediata)	Tc: contrasto di patogeni intracellulari. Th: contrasto di patogeni intra- ed extra-cellulari.
Anticorpi prodotti da cellule B differenziate in plasmacellule	risposta umorale (o anticorpale)	contrasto di patogeni extracellulari e tossine

Immunitaria adattativa, risposta cellulare (o cellulo-mediata)



1. Presentazione dell'antigene e selezione clonale.

Le APC (DC) presentano pMHC alle cellule T, selezionando il clone cellulare che tramite TCR riconosce l'antigene.

2. Attivazione linfocitaria e espansione clonale.

- Per l'appropriata attivazione di cellule T è necessario (i) il riconoscimento dell'antigene (TCR-pMHC II, per TCD4+; TCR-pMHC I, per TCD8+) e (ii) la presenza di segnali di co-stimolazione, (CD80 (CD86)/CD28).
- Le cellule attivate proliferano (meccanismo autocrino IL-2/IL-2R) e si differenziano (guidate da citochine prodotte dalle APC), producendo cellule effettrici e cellule della memoria.

3. Migrazione e azioni delle cellule effettrici. Le cellule effettrici lasciano l'organo linfoide secondario e attraverso la circolazione sanguigna raggiungono la sede anatomica del processo patologico, dove opereranno le loro specifiche azioni biologiche finalizzate all'eradicazione dell'antigene.

Declino della risposta immunitaria, e memoria immunitaria (non mostrato). Le cellule effettrici prodotte durante la risposta muoiono (apoptosi) dopo l'eliminazione del patogeno.

L'iniziale attivazione linfocitaria genera anche cellule a lunga sopravvivenza (memoria immunitaria). In pratica: (i) aumenta il numero dei linfociti capaci di riconoscere l'antigene incontrato; inoltre, nell'eventualità di un incontro successivo con l'antigene, (ii) le cellule della memoria risponderanno con maggior rapidità ed efficacia rispetto alle cellule naïve.

le cellule T: generalità e principali tipi

- Le cellule T nascono nel midollo osseo, acquisiscono le proprietà di cellule mature nel timo, e rappresentano il 60-70% dei linfociti circolanti.
- Riconoscono antigeni presentati da altre cellule mediante il recettore TCR ($\alpha\beta$, nella maggior parte dei casi).
- Il TCR $\alpha\beta$ riconosce esclusivamente peptidi antigenici associati a molecole MHC sulla superficie di altre cellule (restrizione MHC).
- Contrariamente alle cellule B che producono Ab e li distribuiscono a livello sistemico, le cellule T hanno un'azione anatomicamente circoscritta all'organo linfoide secondario (dove si attivano) e alla sede del processo patologico che ne ha determinato l'attivazione.

In base al tipo di co-recettore, le cellule T con TCR $\alpha\beta$ si distinguono in:

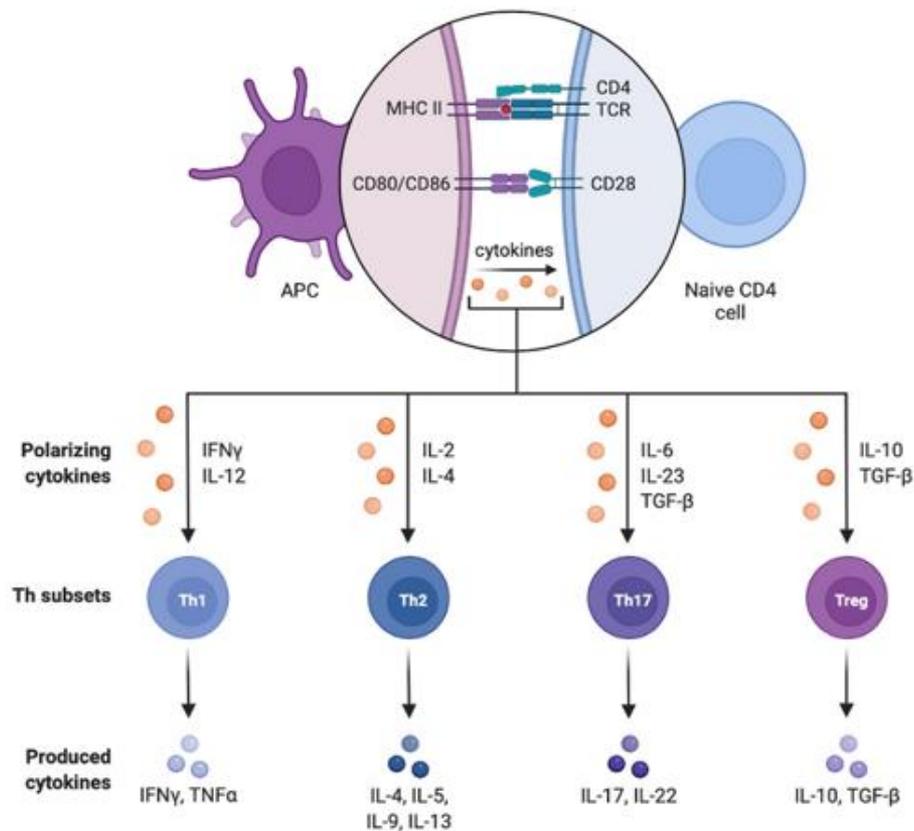
Cellule T helper (Th, o TCD4+, 60% delle T). Le cellule naïve sono attivate dal riconoscimento di pMHC classe II su APC, proliferano e si differenziano in distinte tipologie di cellule effettrici (Th1, Th2, Th17, Treg), che producono varie citochine implicate nella regolazione di altre cellule dell'immunità (M \emptyset , cellule B, cellule T).

Cellule T citotossiche (Tc, o TCD8+, 30% delle T). Le cellule naïve sono attivate dal riconoscimento di pMHC classe I su APC, proliferano e si differenziano in cellule effettrici (CTL) con azione citotossica nei confronti di cellule bersaglio.

Altre tipologie di cellule T (principalmente localizzate a livello degli epiteli mucosali)

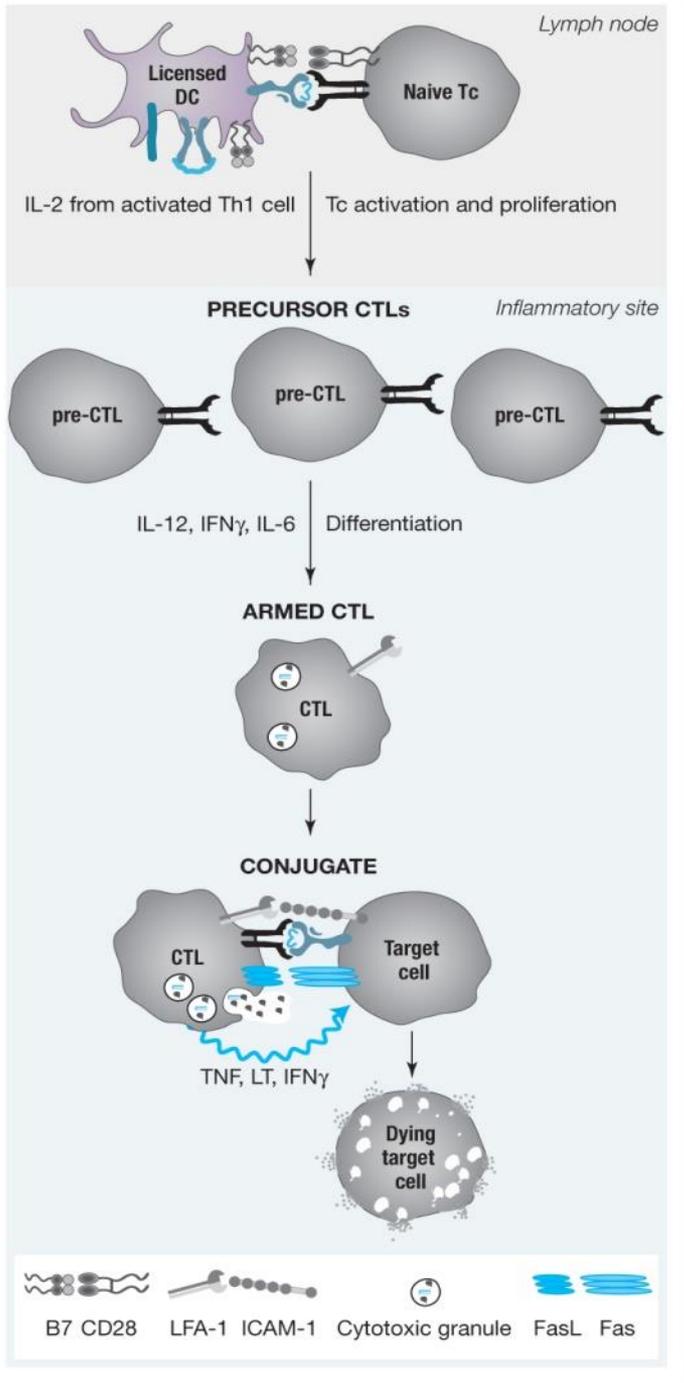
Cellule T $\gamma\delta$, 5-10% delle T circolanti, ma dominanti nelle mucose. Sono così denominate per la diversa struttura e funzione del TCR, che riconosce lipidi e glicolipidi associati a molecole MHC-like (o anche non processati).

Cellule NKT: caratterizzate da un TCR $\alpha\beta$ invariante che riconosce glicolipidi associati a CD1.



Attivazione e differenziazione delle cellule Th.
 In relazione (i) alla modalità con cui la APC è stata attivata ed è maturata e (ii) alle citochine da essa prodotte durante il contatto con la cellula T, possono svilupparsi tipi funzionalmente distinti di cellule Th effettrici: Th1, Th2, Th17, Thf e Treg.

citochine inducenti	subset funzionale	citochine prodotte	ruolo biologico
IL-12, IFN- γ	Th1	IFN- γ , TNF α	attivazione M1 di M \emptyset , produzione di IgG: contrasto di patogeni intracellulari.
IL-2, IL-4	Th2	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	attivazione di mastociti e di eosinofili, produzione di IgE, attivazione M2 dei M \emptyset : contrasto di elminti, e riparazione tessutale.
IL-6, IL-23, TGF β	Th17	IL-17, IL-22	reclutamento PMN: contrasto patogeni extracellulari e funghi.
IL-6, IL-21	Thf	IL-4, IL-21	stimolano nelle B l'ipermutazione somatica e lo switch isotipico.
IL-10, TGF β	Treg	IL-10, TGF β	inibizione della risposta immunitaria



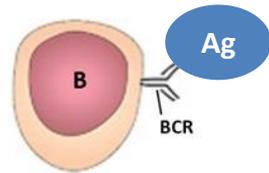
Dopo l'attivazione da parte di una DC autorizzata, una cellula TC naive prolifera e si differenzia in cellule pre-CTL, che lasciano il linfonodo per dirigersi al sito di attacco dell'agente patogeno.

In tale sede, IL12, IL6 e IFN γ (da macrofagi e DC) inducono la differenziazione dei pre-CTL in CTL «armati». Questo processo si compie in 24-48 h dall'attivazione della TC naive.

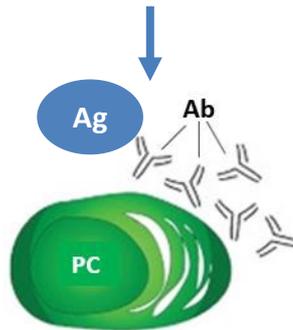
I CTL «armati» che incontrano l'appropriato pMHC classe I sulle cellule dell'ospite, identificano queste ultime come bersaglio, e ne determinano la morte (apoptosi):

- rilasciando il contenuto di granuli (perforina e serin-proteasi)
- ingaggiando il recettore Fas
- rilasciando TNF

Immunità adattativa: risposta umorale (o anticorpale)



Le PC derivano da una cellula B il cui BCR ha riconosciuto un determinato antigene (Ag)



L'immunità umorale è sostenuta dagli **anticorpi** (Ab), proteine secrete da cellule specializzate dette plasmacellule (PC).

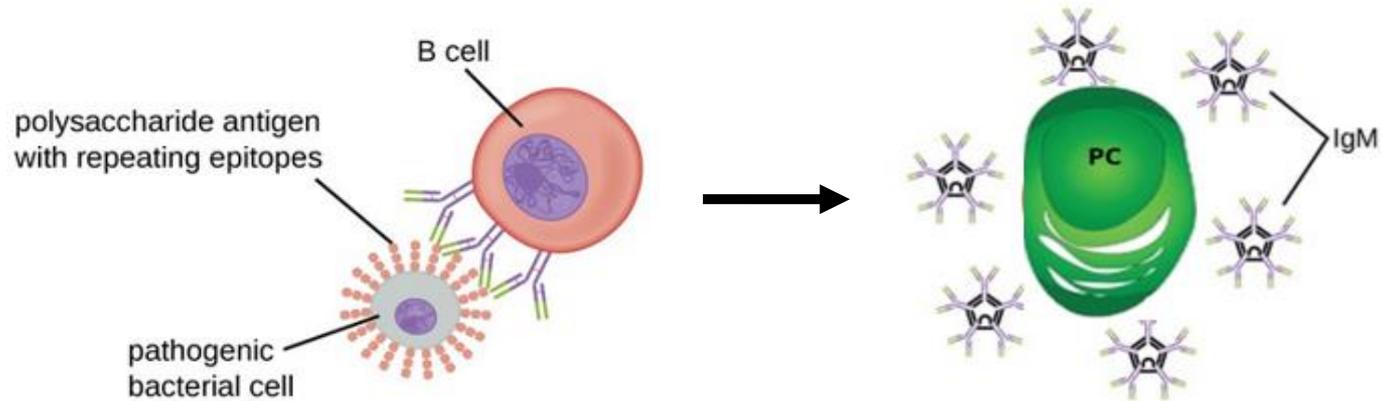
Gli anticorpi riconoscono lo stesso antigene che aveva determinato l'attivazione della cellula B.

Gli antigeni riconosciuti da BCR possono essere di varia natura: polisaccaridi, lipidi e glicolipidi, sia in soluzione sia associati a membrana cellulare.

Che tipo di PC la cellula B diventerà dopo l'attivazione, e quali anticorpi saranno prodotti, dipende largamente dalla natura dell'antigene che interagisce con BCR.

Cellula B: attivazione da parte di antigeni T-indipendenti

(capaci di attivare una cellula B senza l'aiuto di una cellula Th)

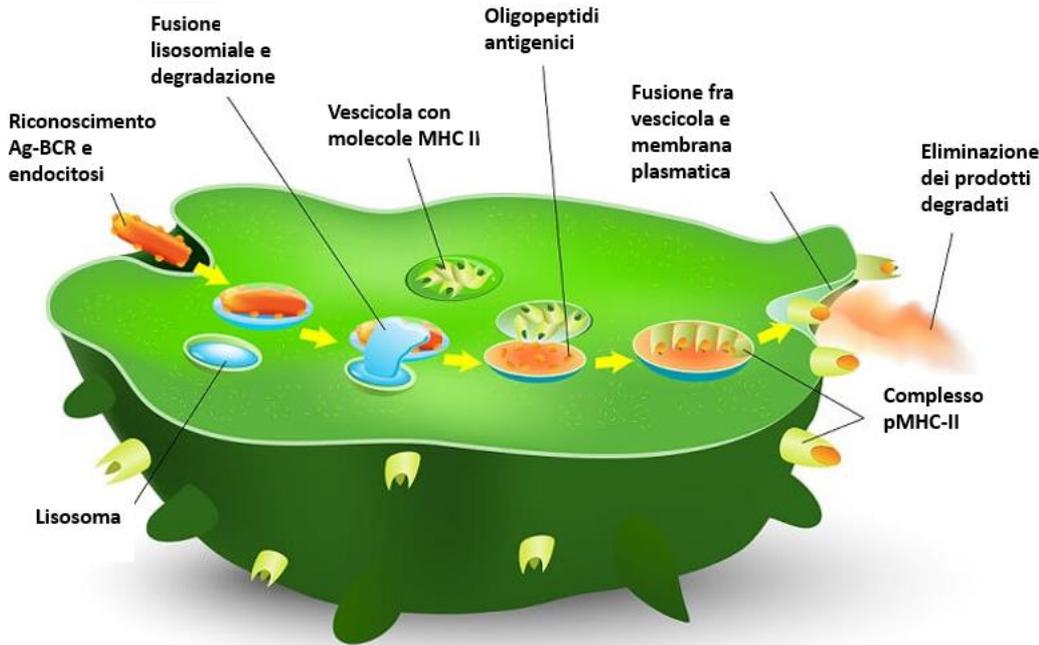


Antigeni di natura polisaccaridica e lipidica, essendo spesso costituiti da più epitopi identici ripetuti, sono in grado di ingaggiare più recettori BCR sulla superficie di una cellula B, determinandone l'attivazione.

Dopo l'attivazione e la proliferazione, le cellule B si differenziano in plasmacellule a vita breve, produttrici di anticorpi IgM. Si noti la struttura (pentamerica) degli anticorpi prodotti.

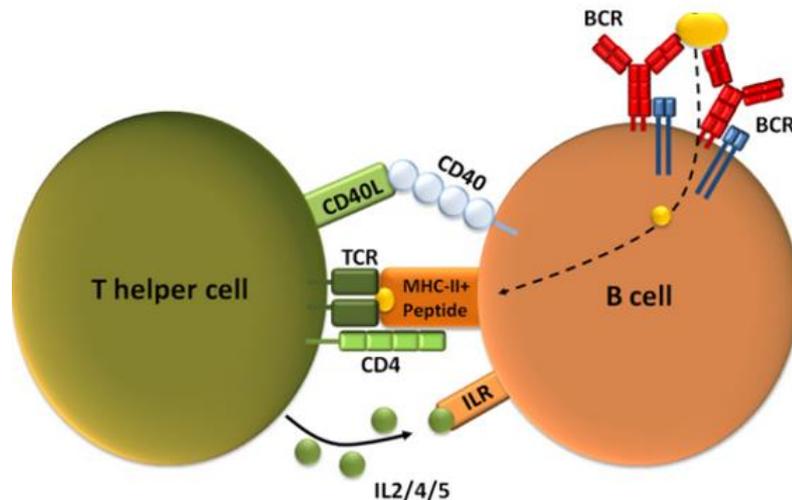
NB: Ai fini dell'attivazione, il segnale 2 (non mostrato) può essere rappresentato dall'interazione dell'antigene polisaccaridico con recettori PRR della cellula B.

Cellula B: attivazione da parte di antigeni T-dipendenti



Antigeni di natura proteica, in soluzione o associati a membrana, per motivi conformazionali riescono ad interagire con un numero molto limitato di recettori BCR sulla superficie di una cellula B.

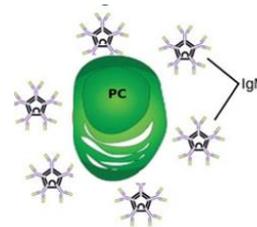
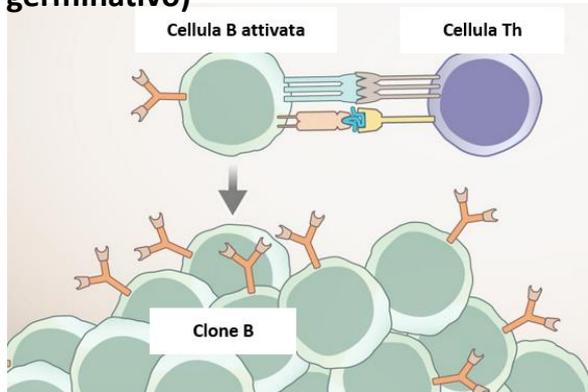
L'interazione genera l'internalizzazione del materiale proteico da parte della cellula B, e la sua successiva processazione con produzione di pMHC classe II.



La cellula B presenta pMHC classe II alla cellula Th effettrice capace di riconoscere il pMHC II. Le due cellule interagiscono (congiunto B-T), e la cellula T guida la cellula B nel suo processo di proliferazione e differenziazione. Si noti che la cellula Th guida tale processo sia mediante l'interazione CD40L-CD40 sia con secrezione di citochine.

cellula B attivata da antigeni T-dipendenti: proliferazione e differenziazione

Stimolata dalla Th e dall'Ag, la cellula B prolifera formando un clone (centro germinativo)



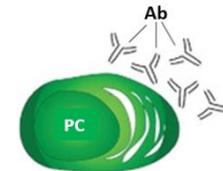
Nel centro germinativo, alcune cellule del clone B si differenziano in **plasmacellule a vita breve** ($t/2=4$ gg), che producono IgM (analogamente alle cellule B attivate da antigeni T-indipendenti); non si formano cellule della memoria.

Altre cellule del clone B nel centro germinativo vanno incontro ai processi di **ipermutazione somatica**, e di **cambiamento isotipico**.



Ipermutazione somatica: mutazioni casuali della porzione variabile di BCR producono e selezionano le cellule il cui BCR ha la più alta affinità per l'antigene.

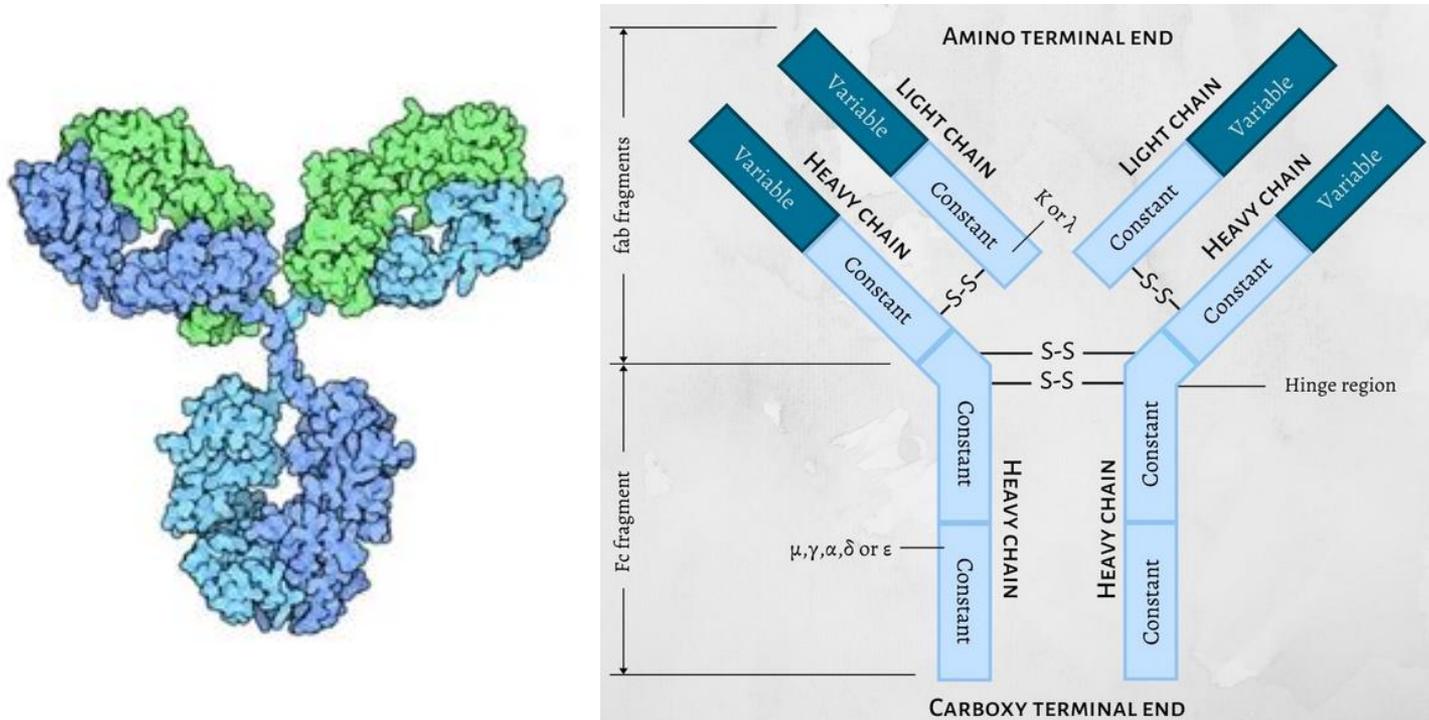
Switch isotipico: la catena pesante del recettore BCR viene cambiata, così che le PC derivanti producano distinti isotipi di Ab, irrobustendo la risposta immunitaria.



plasmacellule a vita lunga migrano (nel MO) e producono, anche per diversi mesi, anticorpi ad alta affinità.

cellule B della memoria (vedi)

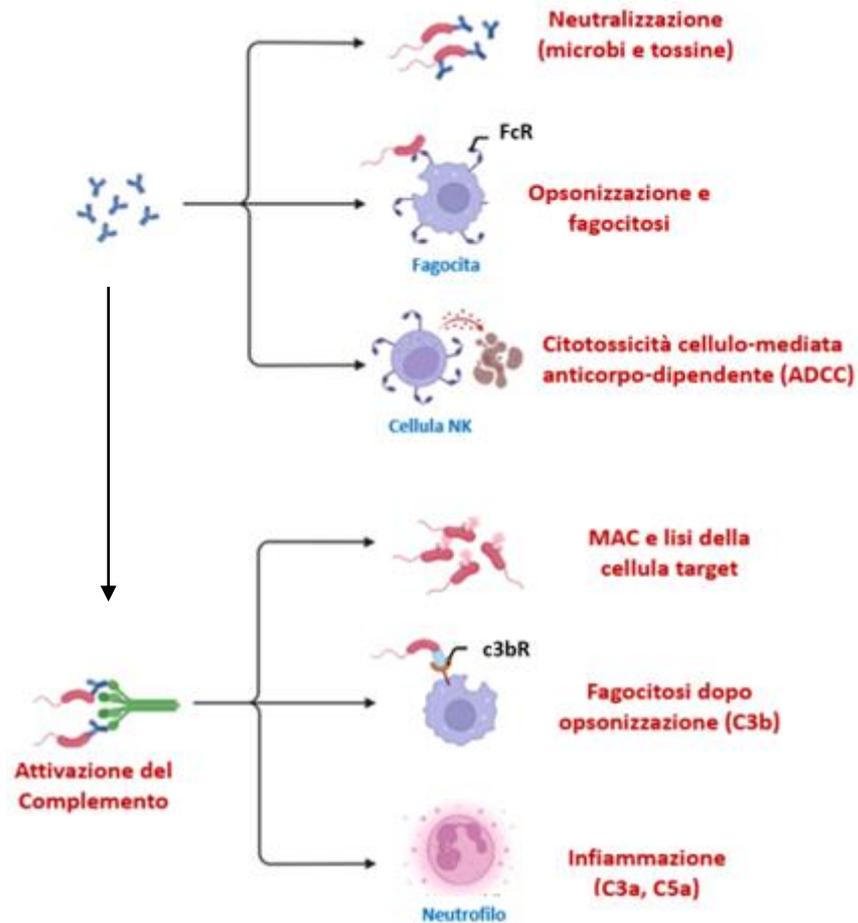
Struttura degli anticorpi



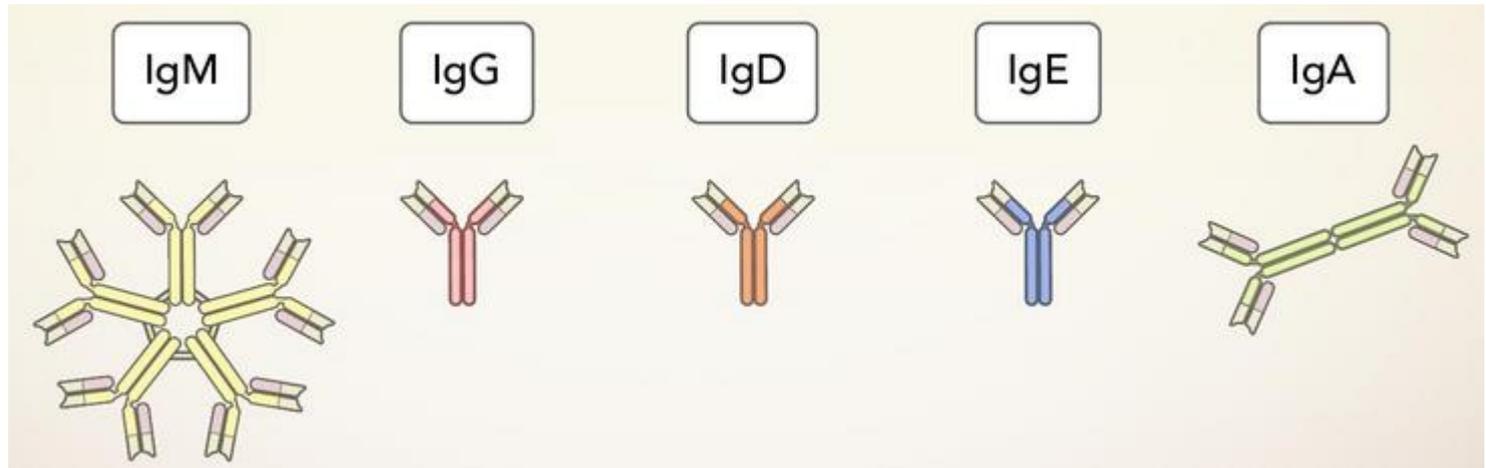
Struttura degli anticorpi: catene leggere (κ o λ) e catene pesanti ($\mu, \gamma, \alpha, \delta, \epsilon$)

Le regioni più scure delle catene leggere e di quelle pesanti (dx), costituite dai domini variabili, interagiscono con l'antigene (**frammenti Fab**). Le regioni più chiare (domini costanti) delle catene pesanti sostengono le **funzioni effettrici** degli anticorpi (**frammento Fc**). In particolare, nella regione Fc vi sono i domini di interazione con i recettori FcR di cellule immunitarie e con componenti del sistema complemento.

Azioni effettrici degli anticorpi: neutralizzazione, opsonizzazione, ADCC, e attivazione del complemento (lisi, fagocitosi, e infiammazione).



proprietà delle principali classi (isotipi) di anticorpi umani



	μ	γ	δ	ε	α
catena pesante	μ	γ	δ	ε	α
Ig circolanti (%)	10	75	<1	<1	15
FcR in MØ e PMN	sì (MØ)	sì	-	-	sì
FcR in mastociti e basofili	-	sì	-	sì	-
attiv. complemento	sì	sì	-	-	-
passaggio placentare	-	sì	-	-	-

Ai fini diagnostici, generalmente si misura la concentrazione di IgG, IgA e IgM. Le IgM sono prodotte nel corso della prima risposta dell'organismo ad un Ag non incontrato in precedenza. Forniscono una protezione iniziale a breve termine, aumentano di concentrazione per alcune settimane, e poi diminuiscono in corrispondenza della produzione di IgG (che rimangono a lungo presenti in circolo).

Le IgG si dividono in 4 sottoclassi (IgG1-4), e le proprietà indicate si riferiscono a distinte sottoclassi.

Le IgA sono relativamente meno presenti delle IgG in circolo, ma molto abbondanti nelle secrezioni.

La memoria immunitaria (cellule T e B)

Cellule Th e Tc della memoria

meccanismo di formazione

- **modello lineare:** derivano da una (piccola) quota di cellule effettrici che resistono all'apoptosi.
- **modello divergente:** seguono una via maturativa diversa da quella delle cellule effettrici.

Caratteristiche funzionali

La risposta al riconoscimento antigenico è più veloce ed efficiente della risposta delle cellule naïve, grazie a varie caratteristiche fenotipiche:

- **sopravvivenza:** diversamente dalle cellule effettrici, la sopravvivenza delle cellule della memoria non dipende dal riconoscimento antigenico, ma è legata all'effetto di citochine come IL-7 e IL-15 che aumentano l'espressione di proteine anti-apoptotiche.
- **capacità di autorinnovamento** (IL-5 e IL-7, negli organi linfatici e in altri tessuti)
- **modificazioni epigenetiche:** i loci genici coinvolti nella risposta immunitaria sono stati già resi accessibili
- **dislocazione anatomica:** le cellule della memoria possono localizzarsi nei tessuti periferici, nelle sedi di attivazione della risposta immunitaria.
- Quando una cellula T della memoria è attivata dall'Ag, rilascia citochine e chemochine che attivano le cellule endoteliali e reclutano e attivano cellule dell'immunità innata.

Cellule B della memoria

Derivano dalle cellule B che, sotto la guida di Th, hanno effettuato la maturazione dell'affinità (ipermutazione somatica) e lo switch isotipico (IgG, IgA, IgE). Le cellule B della memoria hanno un BCR appartenente alla stessa classe isotipica e capace di riconoscere con affinità molto maggiore l'antigene che ha determinato l'attivazione della corrispondente cellula naïve.

tolleranza immunitaria

Mancata risposta del sistema adattativo ad un determinato antigene, causata da una precedente esposizione allo stesso.

Principi della tolleranza, e loro basi biologiche

**Regola generale:
gli antigeni self sono tollerati**

I linfociti con BCR/TCR capace di riconoscere antigeni propri (autoreattivi) vengono eliminati o inattivati. Nel caso dei linfociti B, possono anche essere indotti a modificare la propria specificità antigenica (editing recettoriale).

La tolleranza viene generata negli organi linfoidi centrali durante il processo di maturazione, e in quelli periferici.

- **Tolleranza centrale:** i linfociti autoreattivi vengono eliminati nel MO o nel timo.
- **Tolleranza periferica:**
 - i linfociti autoreattivi vengono eliminati o resi incapaci di attivarsi in un incontro successivo con l'antigene (anergia).
 - i linfociti Treg inibiscono attivamente i linfociti autoreattivi.

La tolleranza (periferica) può essere indotta anche da antigeni non-self

La presentazione di antigeni non-self in assenza di segnali di costimolazione può indurre tolleranza periferica (microbi, alcuni tumori).

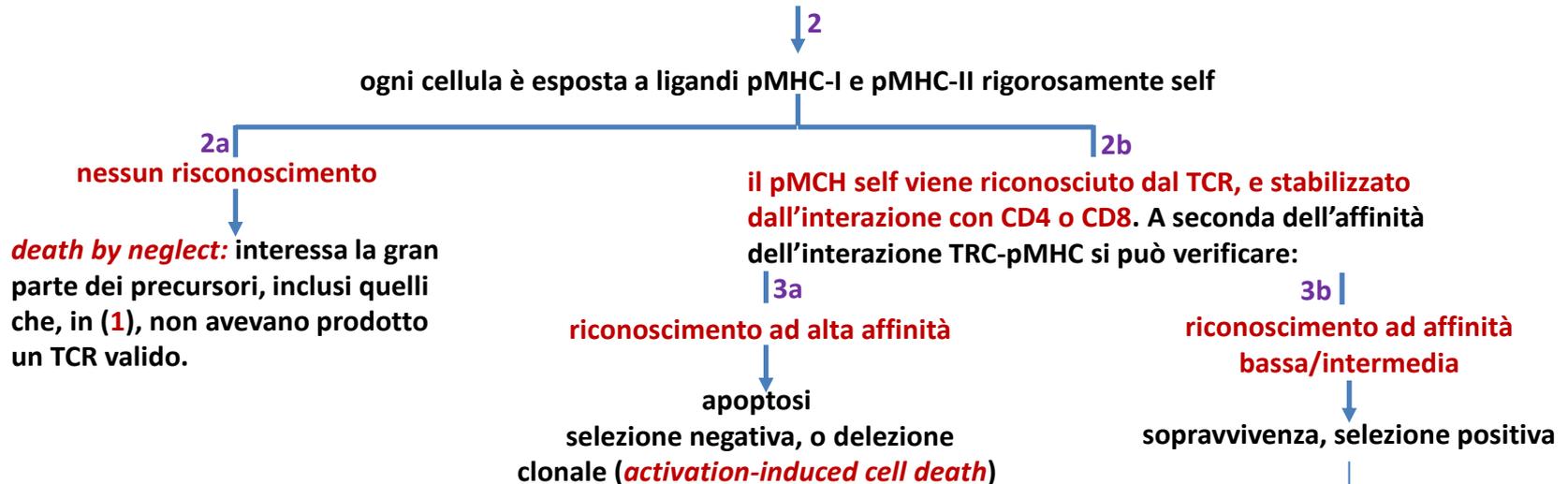
Rilevanza clinica della tolleranza

- alterazioni dei meccanismi della tolleranza determinano malattie autoimmuni.
- i meccanismi della tolleranza possono essere sfruttati terapeuticamente ai fini del contenimento di reazioni immunitarie eccessive.



Sviluppo dei linfociti T nel timo e tolleranza centrale

1. I linfociti precursori, sotto l'influsso di segnali stromali timici, attivano RAG e producono la catena β , che viene montata sulla membrana con una proteina invariante \rightarrow **pre-TCR**. Il complesso si associa a CD3, e viene avviata la produzione della subunità α ; in ca 24 h, si forma il **TCR $\alpha\beta$** , e la cellula esprime sia CD4 che CD8 (**doppio positivo**).



Le cellule T naïve che lasciano il timo sanno riconoscere il self con affinità bassa-intermedia e sono CD4+ o CD8+, avendo silenziato l'espressione del co-recettore non utilizzato durante il processo di selezione.

- In periferia, l'interazione a bassa affinità delle T naïve con il self sarà incapace di determinare attivazione (tolleranza del self), ma rappresenterà un segnale di sopravvivenza.
- Le T naïve che in periferia interagiscono con il self con un'affinità intermedia, diverranno **Treg «naturali»**, con funzione immunosoppressiva.

...alcune importanti precisazioni



come è possibile che nel timo siano presentati tutti i potenziali Ag self, inclusi quelli con espressione ristretta a determinati tessuti (ad es. fegato, sistema endocrino, SN, app. riproduttivo)?



in base a cosa un TCR che riconosce Ag self a bassa affinità è capace di riconoscere un non-self mai incontrato in precedenza?



AIRE (*autoimmune regulator*) è un regolatore epigenetico espresso specificamente in cellule epiteliali dello stroma timico (midollare). AIRE dereprime la trascrizione di geni normalmente espressi in tessuti non timici, per cui in fase di maturazione avviene la presentazione di tutti i possibili Ag self. Inoltre, gli Ag self da proteine circolanti sono processati dalle DC del timo.

- Nel contatto TCR-pMHC, i legami che si instaurano sono deboli ma numerosi, e l'affinità di legame è alta ma non altissima (3-4 ordini di grandezza inferiore a quella di Ag-Ab). Tale relativamente bassa affinità è in parte compensata dal fatto che (generalmente) la APC presenta più pMHC (fra loro uguali) che ingaggiano più recettori TCR di una stessa cellula.
- In realtà, un TCR è capace di riconoscere più pMHC fra loro diversi (degenerazione), e dopo il contatto subisce delle variazioni allosteriche (plasticità): ecco perché diventa possibile che dopo essere stato selezionato per la capacità di riconoscere a bassa affinità un MHC con un p self, possa riconoscere con alta affinità lo stesso MHC con un p non self. Queste caratteristiche del TCR sono importanti, in quanto dopo la selezione timica il repertorio reale dei TCR è ca 10^8 (assai più basso dei n dei peptidi che si possono associare agli alleli MHC). In ultima analisi, un singolo TCR è capace di riconoscere un certo numero (probabilmente piuttosto alto) di peptidi diversi!



Che succede qualora Ag self non vengano presentati alle T immature, e quindi non sia stato possibile operare la selezione della tolleranza centrale?



Tolleranza periferica: eventuali cellule T autoreattive arrivate in periferia restano inattive o vengono indotte all'apoptosi.

Anergia

Se il TCR di una TCD4+ è stimolato in modo persistente (segnale 1) ma mancano segnali di costimolazione, la TCD4+ diventa anergica (non responsiva nei confronti dei segnali provenienti dal TCR).

Delezione (morte cellulare)

Le cellule T che riconoscono antigeni self con alta affinità (o che sono ripetutamente stimolati da Ag persistenti), muoiono per apoptosi in assenza di segnali di costimolazione.

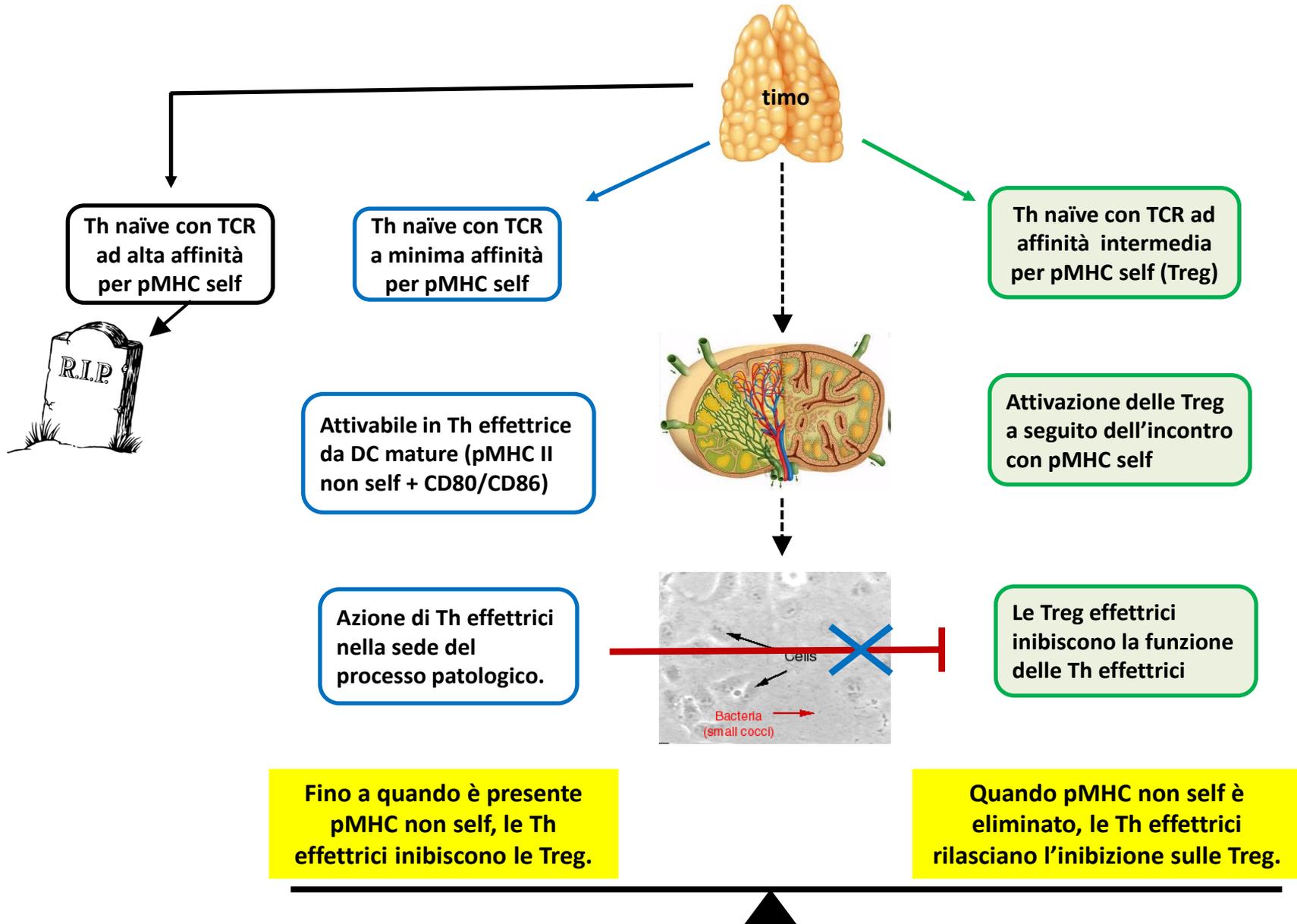
Inibizione da Treg

Le cellule Treg (naturali) nascono nel timo e hanno un TCR con affinità intermedia per Ag self. In alternativa, le Treg si formano in periferia incontrando antigeni self (o non self) in assenza di attivazione dell'immunità innata (Treg indotte).

Le Treg:

- inibiscono la capacità di presentazione dell'antigene delle DC (via CTLA-4)
- producono citochine immunosoppressive (TGF β e IL10).

La risposta immunitaria e le cellule Treg: modello di regolazione



Citochine nella risposta immunitaria/infiammazione

Citochine pro-infiammatorie: risposta innata/infiammazione acuta/risposta di fase acuta

citochine	fonte	target (principali)	funzione
IL-1 β	M \emptyset , DC, cellule endoteliali, epiteliali, fibroblasti.	Cellule T e B, PMN, CNS, epatociti	Avvio e promozione dell'infiammazione, risposta di fase acuta, febbre.
TNF α		M \emptyset , cellule T, NK	Risposta di fase acuta, febbre, cachessia.
IL-6	M \emptyset , DC, cellule endoteliali, epiteliali, fibroblasti; cellule T e B.	Cellule T e B, epatociti	Crescita cellule T e B; risposta di fase acuta, febbre.
IFN α/β	Cellule infettate da virus	Cellule vicine	Stato antivirale, attivazione di NK, incremento della risposta immune cellulo-mediata.

Citochine pro-infiammatorie: risposta innata \rightarrow risposta adattativa

citochine	fonte	target (principali)	funzione
IFN γ	Cellule Th1, NK	M \emptyset , DC, cellule T e B	Attivazione M \emptyset , switch \rightarrow IgG, promozione Th1>Th2
IL-2	Cellule Th	linfociti	Proliferazione linfocitaria
IL-17	Cellule Th17	Neutrofili, cellule endoteliali, cellule epiteliali.	Reclutamento e attivazione neutrofili, promozione dell'infiammazione.
TNF β	Cellule Th1	PMN, cellule endoteliali, cellule tumorali	Attivazione endoteliale, attivazione PMN; apoptosi cellule tumorali.
IL-12, IL-23	M \emptyset , DC	Cellule NK, cellule Th1 e Th17	Attivazione delle cellule T per la produzione di IFN γ , o IL-17

Citochine anti-infiammatorie, immuno-soppressive

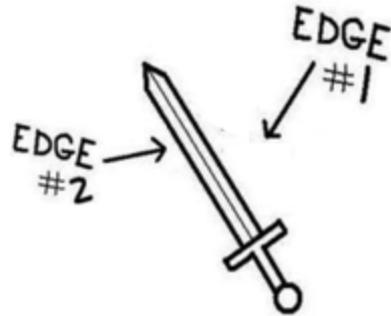
citochine	fonte	target (principali)	funzione
IL-10	Treg, Th2	Th1, Th17	Inibizione attività Th1 e Th17
TGF β	Treg	M \emptyset , DC, cellule T e B, fibroblasti	Immunosoppressione globale, promozione cicatrizzazione/fibrosi

Implicazioni: la conoscenza dei segnali molecolari coinvolti nella determinazione della risposta immunitaria ha importanti implicazioni terapeutiche: farmaci che antagonizzano l'attività di citochine sono attualmente usati (e molti progettati) per il controllo di patologie su base immuno-infiammatoria.

IMMUNOPATOLOGIA

POTENZIALI DANNI

- Se la risposta immunitaria non è adeguatamente controllata e/o è diretta verso i tessuti propri è responsabile di **danno immuno-mediato**.
- Se la risposta immunitaria è deficitaria, si determina una condizione di **immunodeficienza**.



BENEFICI

La risposta immunitaria adattativa ottimizza l'eradicazione degli agenti patogeni, ed è controllata per non provocare eccessivi danni ai tessuti dell'ospite.

danno immuno-mediato (anticorpo-mediato, e cellulo-mediato)

La risposta immunitaria adattativa è innescata o mantenuta in modo inappropriato contro:

Antigeni di agenti infettivi (persistenza dell'antigene, reattività crociata)

Antigeni ambientali (predisposizione genetica a sviluppare una forte risposta immunitaria verso comuni antigeni ambientali come pollini, alimenti, etc.)

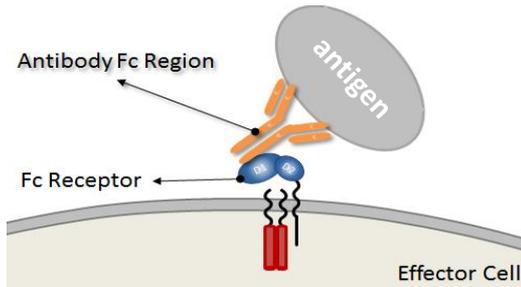
Autoantigeni (reazioni immunitarie contro antigeni self , causate da alterazioni dei meccanismi di tolleranza → malattie autoimmunitarie)

In tutte le condizioni sopra descritte, può essere difficile arrivare a eradicare l'antigene.



- Il quadro patologico è caratterizzato dall'infiammazione cronica (**malattie infiammatorie su base immunitaria**).
- Le malattie associate a danno immuno-mediato tendono ad essere croniche e debilitanti.

Meccanismi del danno anticorpo-mediato



Un anticorpo è in pratica una molecola adattatrice che lega l'antigene al recettore di una cellula effettrice, che dirige la sua risposta nei confronti del bersaglio. La capacità di attivare il complemento (IgM e IgG) migliora la capacità di identificazione del bersaglio.

recettori FcR - cellule dell'immunità innata

recettore/ligando	recettore espresso da	risposta cellulare
FcγR/catena pesante γ (IgG)	PMN, MØ, piastrine, mastociti, cellule NK	Attivazione (PMN), fagocitosi (neutrofili e MØ), citotossicità (NK), aggregazione piastrinica e trombosi (piastrine).
FcεR /catena pesante ε (IgE)	Mastociti, basofili, eosinofili attivati	Attivazione, degranolazione.

Meccanismi del danno cellulo-mediato

Il danno tessutale può derivare dalle citochine prodotte dalle cellule effettrici (e quindi dalle cellule dell'immunità innata da esse attivate), o dall'azione diretta di CTL.

Th1	Attivazione di macrofagi via IFN γ .
Th17	Reclutamento e attivazione di neutrofili via IL-17.
Th2	Reclutamento e attivazione di eosinofili via IL-4, IL-5 ed eotassina.
Tc	Differenziazione in CTL e citotossicità diretta.

Il danno immuno-mediato: reazioni di ipersensibilità

«**Ipersensibilità**» è un termine generico che indica una **risposta immunitaria adattativa eccessiva e dannosa**; le reazioni di ipersensibilità sono classificate in base ai meccanismi dell'immunità adattativa implicati (ovvero in base ai meccanismi prevalenti da cui si origina il danno).

reazioni di ipersensibilità tipi I-IV

Tipo	Meccanismo immunologico	Caratteristiche patologiche	esempi
Tipo I (immediata, allergia)	Attivazione mastocitaria IgE-mediata	Infiammazione, contrazione muscolatura liscia, iperproduzione di muco.	Anafilassi, allergie, asma bronchiale (forme atopiche).
Tipo II (anticorpo-mediata)	Interazione IgG/IgM-Ag → attivazione del complemento, fagocitosi, ADCC.	Infiammazione. In alcuni casi, alterazioni funzionali in assenza di danno tessutale.	Anemia emolitica autoimmune, sindrome di Goodpasture.
Tipo III (da immunocomplessi)	Formazione e deposizione di complessi Ag-Ab → attivazione del complemento.	Infiammazione, vasculite con necrosi fibrinoide.	LES, glomerulonefrite (alcune forme).
Tipo IV (cellulo-mediata)	Attivazione cellule Th o Tc	Necrosi, infiammazione granulomatosa.	Dermatite da contatto, sclerosi multipla, diabete tipo 1, TBC.

ADCC, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente; LES, Lupus eritematoso sistemico; TBC, tubercolosi.

Ipersensibilità di tipo I

(ipersensibilità immediata, ipersensibilità IgE-mediata)

Più nota come **allergia** (nella sua forma più comune), si osserva in soggetti che -per motivi ignoti- effettuano un'eccessiva risposta Th2 con produzione di IgE contro antigeni (detti allergeni) presenti nell'ambiente e normalmente innocui per la maggior parte degli individui. ⁽¹⁾

Nei mastociti, le IgE determinano il rilascio dei mediatori responsabili delle manifestazioni cliniche della reazione.

⁽¹⁾ La maggior parte degli individui produce anticorpi IgM, IgG o IgA nei confronti degli allergeni con cui viene in contatto, rimuovendoli in modo asintomatico.

Gli allergeni (in genere proteine solubili) appartengono a sostanze più grandi (pollini, forfora di animali).

Api m 1	veleno d'api
Ara h 2	arachidi
Bet v 1	polline di betulla
Can f 1	peli di cane
Der p 1	acaro della polvere
Pen a 1	gamberetti

manifestazioni cliniche delle reazioni di ipersensibilità di tipo I

▪ reazioni locali (limitate alla sede di contatto con l'antigene)

- **Cute:** dermatite atopica (eczema); orticaria atopica
- **Mucose:** rinite allergica (febbre da fieno), congiuntivite allergica, gastroenterite allergica, asma bronchiale atopica

- **reazione sistemica: anafilassi e shock anafilattico.** Se l'antigene penetra in circolo (ad es. veleno d'api, farmaci) insorgono entro pochi min prurito, orticaria; rapidamente, subentra difficoltà respiratoria (broncocostrizione + ipersecrezione mucosa) con possibile edema laringeo; possibili sintomi gastroenterici (vomito, crampi addominali e diarrea). Senza immediato intervento, la vasodilatazione sistemica e l'ipotensione (shock anafilattico) possono determinare esito fatale in pochi minuti.

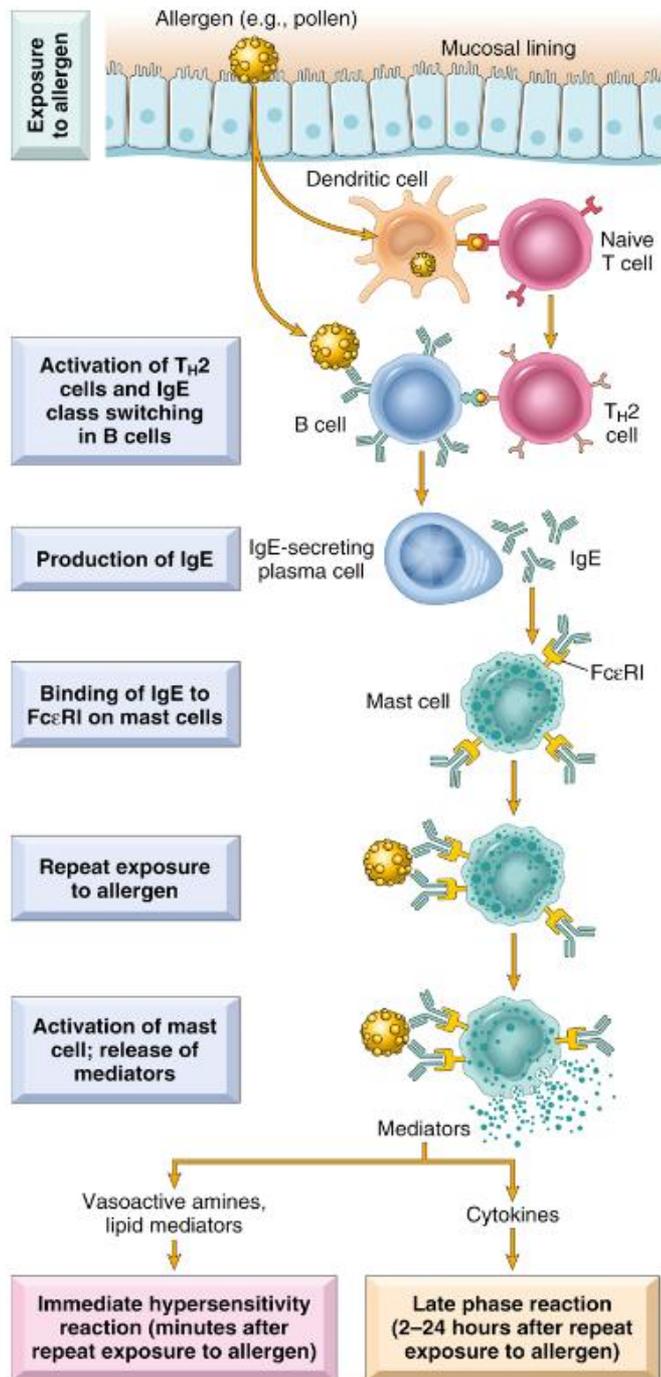
Ipersensibilità di tipo I (ipersensibilità immediata) (nell'esempio, allergia a pollini)

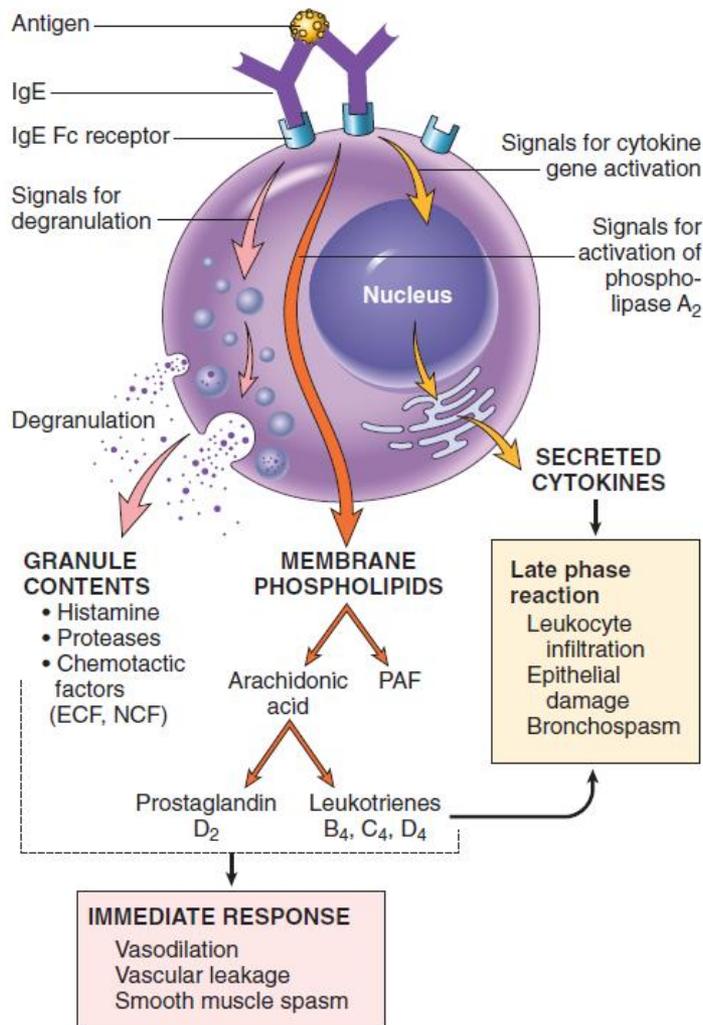
Attivazione dei linfociti Th2 con produzione di IgE. Gli allergeni attivano una forte risposta Th2. Le cellule Th2 effettrici secernono varie citochine: **IL-4** stimola lo scambio isotipico che determina la produzione di IgE; **IL-5** attiva gli eosinofili che vengono reclutati nella sede di reazione; **IL-13** agisce sulle cellule epiteliali stimolando la secrezione mucosa (l'azione di IL-5 e IL-13 non è mostrata in figura).

Sensibilizzazione dei mastociti da parte delle IgE. I mastociti (spesso residenti in prossimità di vasi sanguigni e nervi e in localizzazioni subepiteliali) esprimono il recettore FcεRI che lega le IgE, e diventano "sensibilizzati" a reagire se l'allergene si lega all'anticorpo.

Attivazione dei mastociti e rilascio di mediatori. Quando un soggetto precedentemente sensibilizzato viene nuovamente esposto all'allergene, questo lega più molecole di IgE presenti sulla membrana dei mastociti localizzati nella sede d'ingresso dell'allergene o in prossimità di essa. Il legame delle IgE attiva nei mastociti una sequenza di segnali biochimici intracellulari che culmina nella secrezione di vari mediatori.

Risposta immediata e reazione tardiva. I mediatori rilasciati sono responsabili di una risposta immediata (entro 5-30 min) e di una reazione tardiva (entro 2-8 h). La risposta immediata termina entro 60 min, quella tardiva può persistere per giorni.





Attivazione dei mastociti e rilascio dei mediatori

mediatori rilasciati da depositi granulari

- **istamina**: vasodilatazione, aumentata permeabilità vasale, spasmo delle cellule muscolari lisce, e aumentata secrezione di muco.
- **adenosina**: broncospasmo, e inibizione dell'aggregazione piastrinica.
- **fattori chemiotattici**: per neutrofili (NCF) ed eosinofili (ECF)
- **proteasi neutre**: danno tessutale, attivazione chinine e attivazione del complemento.

mediatori lipidici neosintetizzati

- **prostaglandina D₂**: intenso broncospasmo ed aumentata secrezione di muco.
- **LTC₄, LTD₄**: aumento della permeabilità vasale e broncospasmo.
- **LTB₄**: chemiotassi di neutrofili, eosinofili e monociti.

citochine

I mastociti secernono citochine che causano le reazioni della fase tardiva:

- **TNF, e chemochine**: reclutamento di leucociti.
- **IL-4, IL-5**: amplificazione delle reazioni immunologiche iniziate dai linfociti Th2.
- **IL-13**: stimola la secrezione mucosa nelle cellule epiteliali.

NB: Nel 20-30% dei casi, le reazioni di ipersensibilità immediata sono dovute ad una anomala sensibilità dei mastociti a stimoli non antigenici (ad es. temperature estreme, esercizio fisico), e non coinvolgono cellule Th2 e IgE (allergia non atopica).

Ipersensibilità di tipo II (da anticorpi)

Il danno è sostenuto da anticorpi (IgG o IgM) che interagiscono con antigeni sulla superficie cellulare, o su altri componenti tissutali (ad es. ECM). Il danno può essere citotossico (fagocitosi, attivazione del complemento), o associato a interferenza con le normali funzioni cellulari.

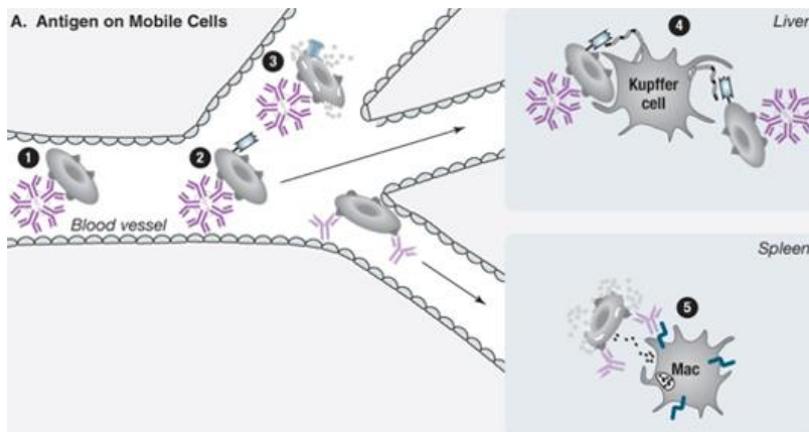
- Natura dell'antigene:**
- molecola non self (ad es. metabolita di un farmaco, catturato sulla sede interessata)
 - molecola self (normale costituente della sede interessata, malattie auto-immunitarie)

I meccanismi patogenetici del danno anticorpo-mediato dipendono dalla localizzazione dell'antigene

**Ag su cellule in movimento
(globuli rossi, leucociti, piastrine)**



**citotossicità anticorpo-dipendente
(opsonizzazione e fagocitosi)**

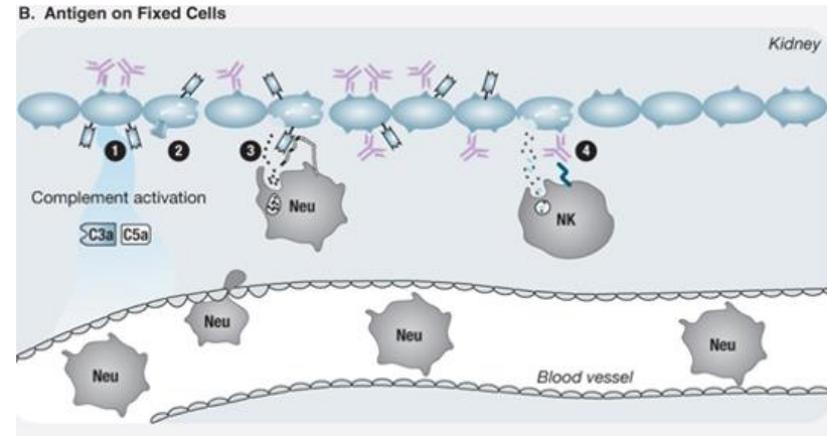


IgM o IgG riconoscono antigeni sui GR (1), possono attivare il complemento (2), con lisi cellulare da MAC (3) e opsonizzazione. La maggior parte dell'effetto citotossico è legato alla fagocitosi da parte delle cellule di Kupfer del fegato (4) e a fagocitosi o ADCC da parte dei macrofagi della milza (5).

**Ag su cellule fisse
(o altri componenti)**



**attivazione del complemento (MAC,
opsonizzazione, infiammazione); ADCC**



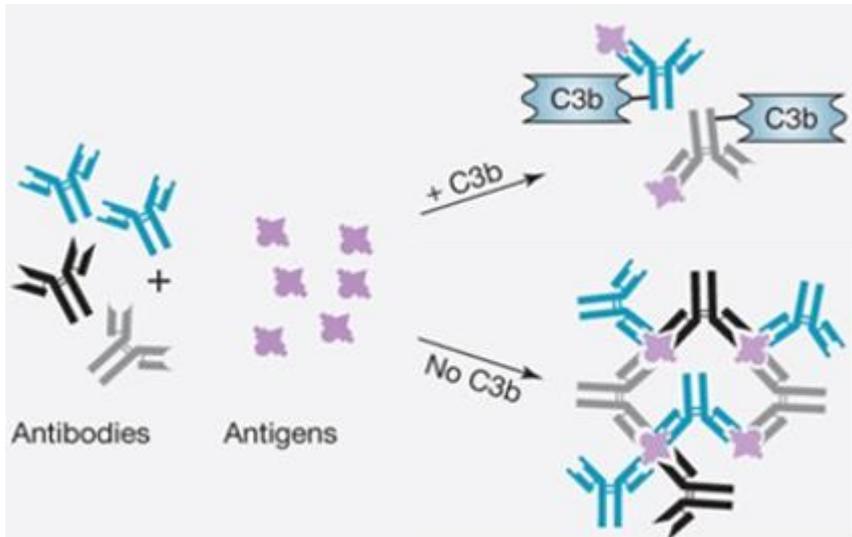
IgG attivano il complemento (1), con citolisi (MAC)(2), e rilascio di mediatori (C3a e C5a) che richiamano e attivano neutrofili che determinano citotossicità mediante ADCC (3). Anche le cellule NK possono determinare ADCC (4).

esempi di malattie mediate da reazioni di ipersensibilità di tipo II

malattia	antigene	patogenesi	caratteristiche cliniche
anemia emolitica autoimmune	proteine di membrana dei GR (ad es. Rh)	opsonizzazione e fagocitosi	anemia emolitica
porpora trombocitopenica autoimmune	proteine di membrana delle piastrine (ad es. GpIIb/IIIa)	opsonizzazione e fagocitosi	emorragia
sindrome di Goodpasture	proteine della membrana basale (glomeruli renali e alveoli polmonari)	attivazione del complemento	nefrite, emorragia polmonare
febbre reumatica acuta	antigeni parietali di streptococco (gli anticorpi cross-reagiscono con antigeni del miocardio)	infiammazione	miocardite
miastenia grave*	recettore dell'acetilcolina	gli anticorpi inibiscono il legame dell'acetilcolina (Ab antagonisti)	debolezza muscolare, paralisi
morbo di Graves*	recettore di TSH	gli anticorpi attivano il recettore (Ab agonisti)	ipertiroidismo
Sindrome da insulino-resistenza tipo B*	recettore dell'insulina	gli anticorpi inibiscono il legame dell'insulina (Ab antagonisti)	iperglicemia, chetoacidosi
anemia perniciosa*	fattore intrinseco (cellule parietali gastriche)	riduzione dell'assorbimento di vit B12	anemia da ridotta produzione

* *In questi casi, gli anticorpi patologici non determinano citotossicità ma, operando da agonisti o antagonisti, alterano una specifica funzione recettoriale cellulare.*

Ipersensibilità di tipo III (da immunocomplessi)



Nel corso di una reazione immunitaria, possono essere presenti in circolo antigeni solubili e anticorpi. I complessi che eventualmente si formano rimangono solubili grazie all'attivazione del complemento (via classica e via alternativa) che produce il deposito di C3b sulla frazione Fc.

Tuttavia, e generalmente in condizioni di eccesso anticorpale, un'aumentata formazione di complessi antigene-anticorpo e/o una ridotta efficienza di rimozione possono favorire la formazione di reticoli molecolari di grandi dimensioni, detti **immunocomplessi**.

- Gli **immunocomplessi**, di grandi dimensioni e scarsa solubilità, si accumulano nei piccoli vasi e precipitano sull'endotelio innescando l'attivazione del complemento e una risposta infiammatoria che danneggia le cellule.
- Le conseguenze patologiche e cliniche (vasculiti) sono generalmente sistemiche, anche se spesso ci sono siti preferenziali di deposizione (glomeruli renali → glomerulonefrite; articolazioni → artrite).

patogenesi delle reazioni di ipersensibilità di tipo III

1. La natura degli antigeni

- agenti infettivi (ad es. plasmodio, meningococco, virus epatitici)
- metaboliti di farmaci
- antigeni self solubili (proteine, DNA)

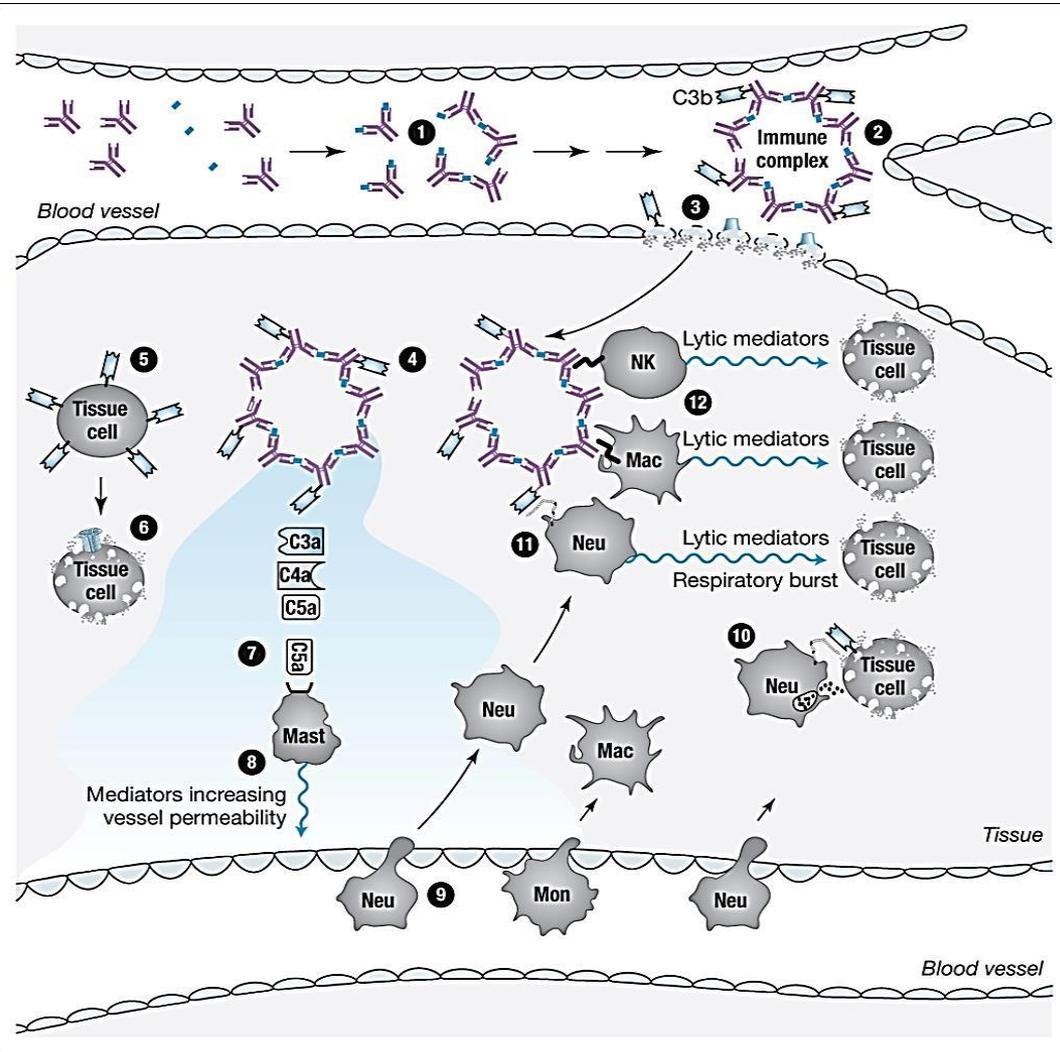
2. Cosa favorisce la formazione degli immunocomplessi

- prolungata persistenza dell'antigene
- caratteristiche chimico-fisiche dell'antigene
- eccesso di anticorpi

3. Come gli immunocomplessi provocano danno

(1) Scarsamente solubili e di grandi dimensioni, gli immunocomplessi (IC) rimangono intrappolati a livello capillare (2). L'attivazione del complemento determina la deposizione di C3b sugli IC e sulle EC. Il danno delle EC (MAC) (3) aumenta la permeabilità e favorisce la fuoriuscita degli stessi IC nello spazio interstiziale (4). Nello spazio interstiziale, gli IC attivano il complemento; C3b si deposita sia sugli IC sia sulle cellule tessutali (5) che vengono distrutte da MAC (6). I mediatori derivanti dal complemento (C3a, C5a) attivano i mastociti (7) che rilasciano a loro volta mediatori infiammatori (8). Neutrofili e monociti sono reclutati nella sede di danno (9) e, attivati dagli IC o da C3b, producono a loro volta mediatori che danneggiano le cellule del tessuto (10-12).

NB: Il danno da immunocomplessi può essere aggravato dall'attivazione dell'emostasi nella sede del danno endoteliale, con formazione di trombi e conseguente ischemia (non mostrato in figura).



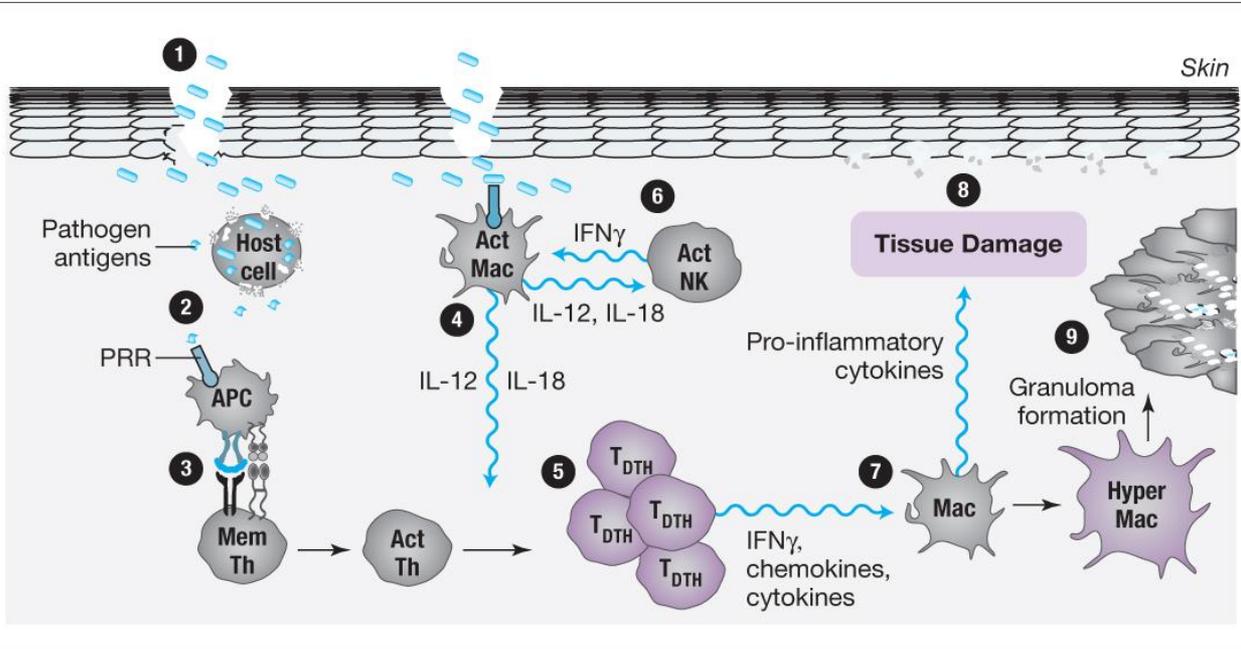
esempi di malattie mediate da immunocomplessi

malattia	antigene	manifestazioni cliniche
lupus eritematoso sistemico (LES)	antigeni nucleari	Nefrite lupica, lesioni cutanee, artrite
glomerulonefrite post-streptococcica	antigeni della parete di streptococchi (anche possibile l'impianto sulla MB)	glomerulonefrite
poliarterite nodosa	antigeni virus epatite B (in alcuni casi)	vasculite sistemica
artrite reattiva	antigeni batterici (ad es. Yersinia)	artrite acuta

Ipersensibilità di tipo IV (o cellulo-mediata)

Il danno può derivare da cellule Th1 (e Th17) e dalle citochine prodotte (in questo caso è chiamata anche ipersensibilità ritardata), o da cellule Tc (responsabili di citotossicità diretta)

Nella reazione di ipersensibilità ritardata (DTH), il danno è provocato da cellule Th1 effettrici e da macrofagi e avviene dopo 24-72 h dal contatto con l'antigene.

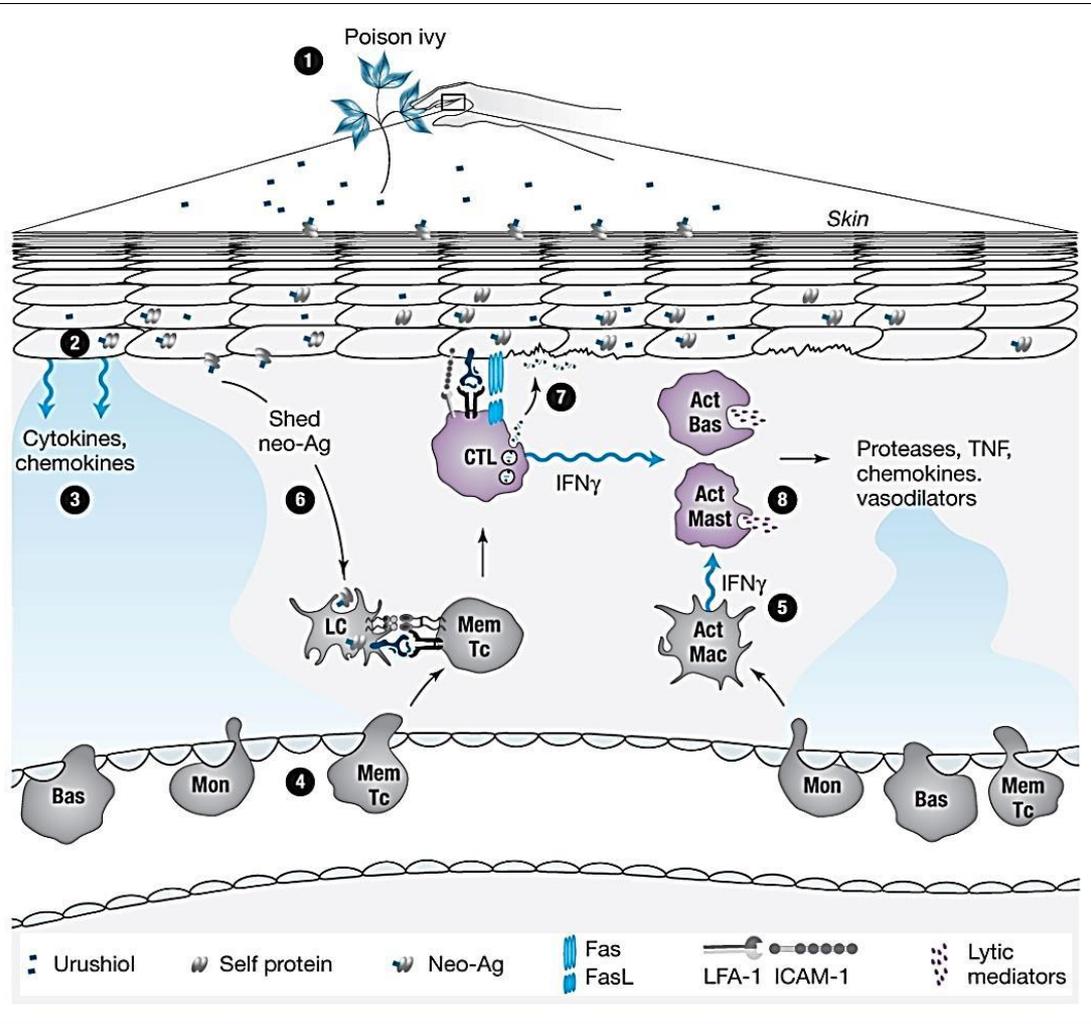


Nelle DTH croniche, gli antigeni appartengono ad agenti resistenti all'eliminazione (ad es. TBC, lebbra, leishmaniosi, silicosi).

Nell'esempio, il patogeno penetra nella cute di un individuo sensibilizzato (1) e infetta la cellula ospite. Gli antigeni del patogeno rilasciati dalla cellula ospite sono catturati dalle APC (2), processati e presentati alle Th di memoria (3). Contemporaneamente, i macrofagi attivati dal patogeno producono

IL12 e IL8 (4) che concorrono all'attivazione e alla differenziazione delle Th di memoria in cellule effettrici T_{DTH} (5). Le cellule T_{DTH} producono citochine che attivano i macrofagi (7). I macrofagi attivati danneggiano la cute che si arrossa (8). Se i macrofagi diventano iperattivi, inducono la formazione di un granuloma attorno all'agente che non riescono ad eliminare (9). La formazione di un granuloma in un organo interno (polmone, fegato) può produrre lesioni che ne compromettono la funzionalità.

ipersensibilità da contatto (dermatite da contatto)



Risposta a piccole molecole (veleno di quercia o edera, farmaci, metalli, cosmetici, prodotti chimici di varia natura) che si legano covalentemente a proteine self negli strati superiori della cute. L'interazione con la proteina self genera un'entità molecolare non-self (neoantigene). A volte la modificazione può consistere nell'ossidazione della proteina self.

Nell'esempio, l'urushiolo contenuto nell'edera velenosa (1) si lega a proteine self delle cellule epiteliali (2); queste, attivandosi, rilasciano citochine e chemochine (3) che a loro volta richiamano leucociti (4). I neoantigeni catturati dalle DC (6) sono presentati a cellule Tc della memoria (prodotte dalla sensibilizzazione precedente). Sono così generati CTL che danneggiano le cellule della pelle che espongono il neoantigene (7). I CTL e i macrofagi attivati (5) producono IFN γ , che attiva basofili e mastociti al rilascio di mediatori infiammatori.

esempi di malattie mediate da reazioni di ipersensibilità di tipo IV

malattia	antigeni	meccanismo di danno	manifestazioni cliniche
artrite reumatoide	collagene (?)	risposta infiammatoria mediata da risposte Th1 e Th17	artrite cronica con distruzione della cartilagine
sclerosi multipla	componenti della mielina	risposta infiammatoria mediata da risposte Th1 e Th17	malattia demielinizzante
diabete mellito tipo I	componenti cellule β pancreatiche	risposta infiammatoria mediata da risposte Th1 e Th17, e da CTL.	iperglicemia
malattie infiammatorie croniche dell'intestino	batteri intestinali; autoantigeni (?)	risposta infiammatoria mediata da risposte Th1 e Th17.	enterite cronica

MALATTIE AUTOIMMUNI

In ogni individuo è presente un certo grado di autoimmunità (reazioni immunitarie nei confronti di antigeni propri). Autoanticorpi sono presenti nel siero di individui normali (anziani), e si possono anche formare dopo danni ai tessuti (forse coinvolti nella rimozione dei prodotti del danno).

Eventi necessari per la determinazione di una malattia autoimmune:

- evasione di un clone autoreattivo dal timo
- incontro fra clone autoreattivo e antigene self
- mancato funzionamento della tolleranza periferica
- evidenza di un danno sostenuto dal clone autoreattivo attivato.



Diagnosi per esclusione

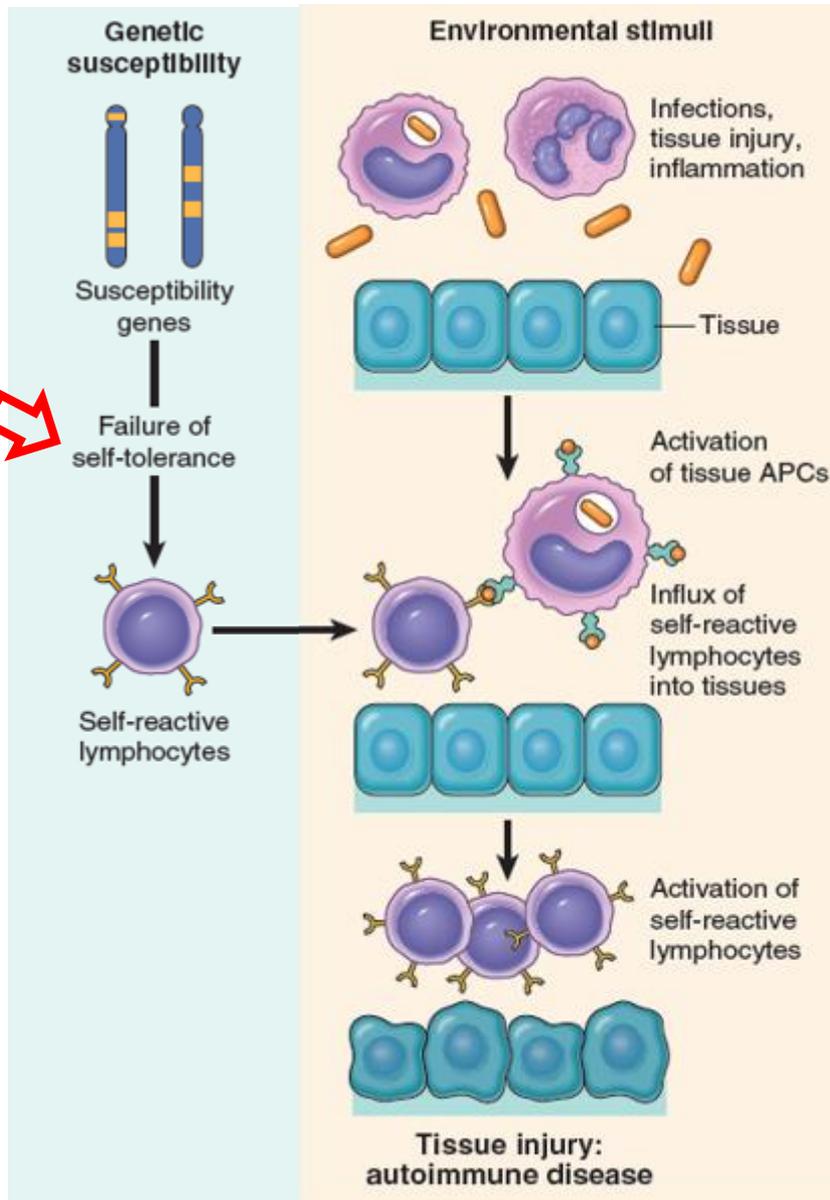
Una malattia autoimmune si ha quando si è in presenza di reazioni autoimmunitarie responsabili di un danno tissutale, in assenza di altre cause (ad es. infezioni o tumori).

Le malattie autoimmuni dovute ad elusione dei meccanismi della tolleranza centrale sono rare. Nella maggior parte dei casi, le malattie autoimmuni sono associate ad una compromissione del funzionamento della tolleranza periferica.

Patogenesi delle reazioni autoimmunitarie e del danno tissutale

Numerosi geni possono conferire suscettibilità alle malattie autoimmunitarie, influenzando l'efficacia dei meccanismi di tolleranza.

- *Polimorfismi in loci HLA, geni per citochine e relativi recettori.*
- *Scorretto BCR editing*
- *Sbilanciamento Treg vs T convenzionali*
- *Mutazioni AIRE*
- ...



Stimoli ambientali (infezioni e altri stati infiammatori) possono promuovere l'attivazione di APC tissutali e il successivo arrivo anche di linfociti T autoreattivi.

L'attivazione dei linfociti T autoreattivi determina danno tissutale.

modelli di patogenesi delle malattie autoimmunitarie

Nella maggior parte dei casi, i modelli patogenetici delle malattie autoimmunitarie si basano su alterazioni dei meccanismi dell'anergia (tolleranza periferica).

Attivazione inappropriata di DC migratorie

- Nel corso di un processo infiammatorio, componenti microbiche e componenti di cellule necrotiche possono attivare i recettori PRR espressi dalle DC, facendole maturare.
- Le mDC esprimono pMHC non self (derivazione microbica) e segnali di costimolazione
- Se le mDC esprimono anche pMHC self possono attivare eventuali linfociti autoreattivi naïve presenti nell'organo linfoide.

Espressione aberrante di CD80/CD86 da parte di APC non professionali

- Di regola, le molecole di co-stimolazione CD80/CD86 sono ristrette alle APC e la loro produzione aumenta nelle APC attivate. Tuttavia, sono state riportate circostanze in cui altre cellule (ad es. cellule epiteliali) possono esprimere molecole di costimolazione.

Mimetismo molecolare (reattività crociata)

- In questo caso, un antigene non-self è "abbastanza diverso" da un self, tanto da avviare una risposta immunitaria, ma allo stesso tempo è "abbastanza simile" a un self verso il quale cellule B e T attivate avviano risposte effettrici. Ad esempio, nella malattia reumatica cardiaca, antigeni streptococcici sono simili ad antigeni del tessuto cardiaco.

Antigeni self modificati da antigeni non self.

- In questo caso, linfociti B autoreattivi capaci di riconoscere la componente self del complesso molecolare potrebbero ricevere l'aiuto Th dalla risposta T nei confronti della componente non self.

Espansione di epitopi

- Un danno tissutale può determinare l'esposizione di epitopi self di regola non accessibili, verso i quali non si è sviluppata la tolleranza.

MALATTIE SU BASE AUTOIMMUNITARIA

ORGANO-SPECIFICHE

SISTEMICHE

*mediate
da anticorpi*

- anemia emolitica autoimmune
- trombocitopenia autoimmune
- gastrite atrofica dell'anemia perniciosa
- miastenia grave
- morbo di Graves
- sindrome di Goodpasture

- Lupus eritematoso sistemico (LES)

*mediate da
cellule T
(e anche da
anticorpi)*

- diabete mellito tipo I
- sclerosi multipla
- tiroidite di Hashimoto
- morbo di Chron

- artrite reumatoide (RA)
- Sclerodermia
- sindrome di Sjogren

Sindromi da immunodeficienza: caratterizzate clinicamente da aumentata suscettibilità alle infezioni (e ad alcuni tumori), sono dovute a inadeguatezza della risposta immunitaria.

primitive: difetti congeniti dello sviluppo del sistema immunitario.

secondarie: conseguenti ad altre patologie (ad es. infezioni, malnutrizione, autoimmunità, chemioterapia, immunosoppressione).

natura generale del difetto

conseguenze cliniche

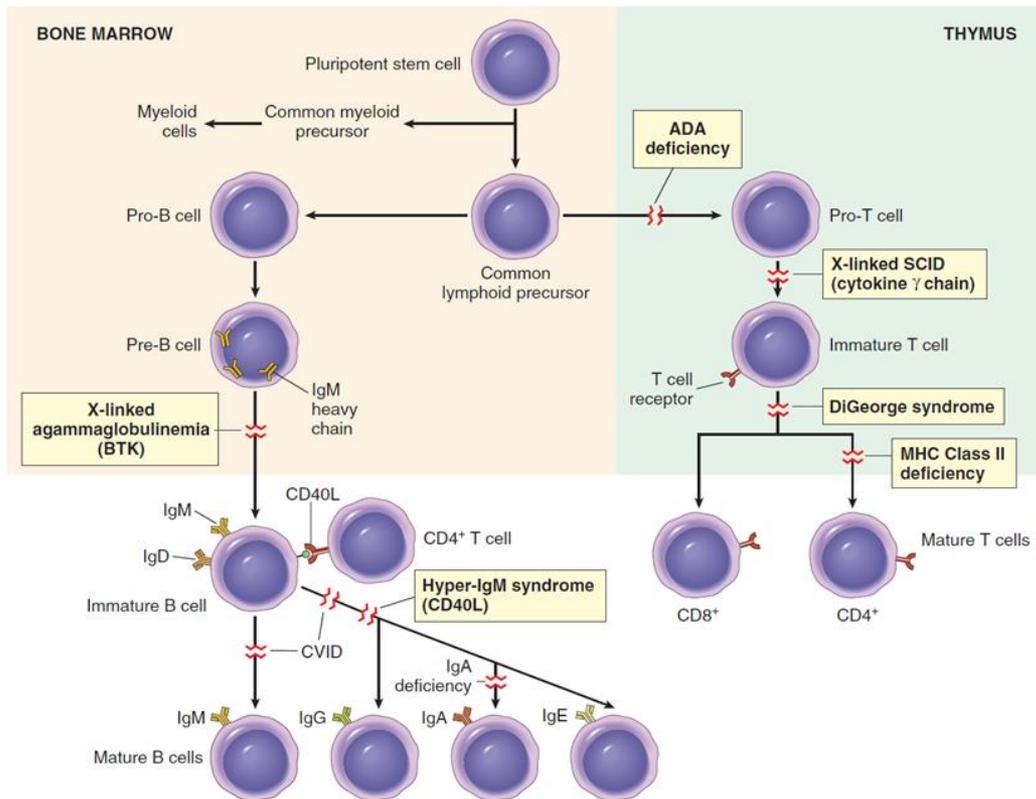
risposta umorale

infezioni ricorrenti, principalmente da batteri piogeni.*

risposta cellulare

infezioni ricorrenti, principalmente da microbi intracellulari e funghi.

**un quadro clinico simile è riscontrabile anche per difetti del sistema complemento o della fagocitosi (immunità innata) ma, per convenzione, il termine «immunodeficienza» è riferito a deficit del sistema adattativo.*



Sindromi da immunodeficienza primitiva

Vie di sviluppo dei linfociti e principali alterazioni genetiche responsabili di immunodeficienza primitiva (fra parentesi i geni coinvolti). **ADA** (adenosina deaminasi), **CD40L** (ligando di CD40), **CVID** (immunodeficienza comune variabile), **SCID** (immunodeficienza combinata severa).

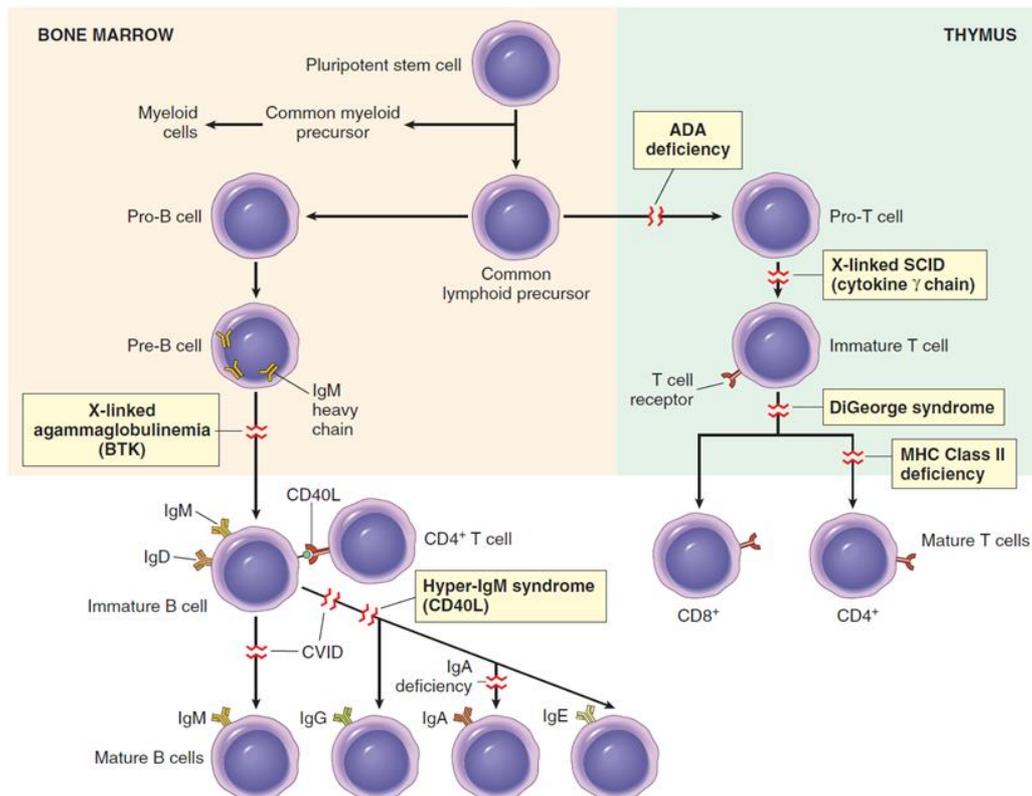
Sindromi da immunodeficienza: caratterizzate clinicamente da aumentata suscettibilità alle infezioni (e ad alcuni tumori), sono dovute a inadeguatezza della risposta immunitaria.

primitive: difetti congeniti dello sviluppo del sistema immunitario.

secondarie: conseguenti ad altre patologie (ad es. infezioni, malnutrizione, autoimmunità, chemioterapia, immunosoppressione).

natura generale del difetto	conseguenze cliniche
risposta umorale	infezioni ricorrenti, principalmente da batteri piogeni.*
risposta cellulare	infezioni ricorrenti, principalmente da microbi intracellulari e funghi.

**un quadro clinico simile è riscontrabile anche per difetti del sistema complemento o della fagocitosi (immunità innata) ma, per convenzione, il termine «immunodeficienza» è riferito a deficit del sistema adattativo.*



Sindromi da immunodeficienza primitive

Vie di sviluppo dei linfociti e principali alterazioni genetiche responsabili di immunodeficienza primitiva (fra parentesi i geni coinvolti). **ADA** (adenosina deaminasi), **CD40L** (ligando di CD40), **CVID** (immunodeficienza comune variabile), **SCID** (immunodeficienza combinata severa).

immunodeficienze primitive: natura del difetto e caratteristiche cliniche ⁽¹⁾

difetto

caratteristiche cliniche

Agammaglobulinemia legata alla X (mancata differenziazione dei linfociti pre-B in linfociti B)

Si manifesta all'età di 6 mesi (deplezione Ig materne) con infezioni batteriche ricorrenti (faringiti, sinusiti, polmoniti, etc) causate da batteri generalmente eliminati per opsonizzazione anticorpo-dipendente e fagocitosi.

carezza isolata di IgA

Le IgA sono le principali Ig secretorie; i pazienti sono in genere asintomatici, ma la carezza di IgA a livello delle mucose li predispone a infezioni seno-polmonari e a diarree ricorrenti.

sindrome da iper-IgM

Di regola nella risposta immune si producono prima IgM, seguite da IgA, IgE, IgG (scambio isotipico). In questi pazienti, lo scambio isotipico non ha luogo (mutazione di CD40L). I pazienti maschi (l'alterazione è legata alla X) sono soggetti a infezioni ricorrenti da piogeni (difetto di opsonizzazione).

ipoplasia del timo (sindrome di DiGeorge)

Un difetto di sviluppo del timo compromette la maturazione dei linfociti T. I pazienti sono vulnerabili a varie infezioni da patogeni intracellulari.

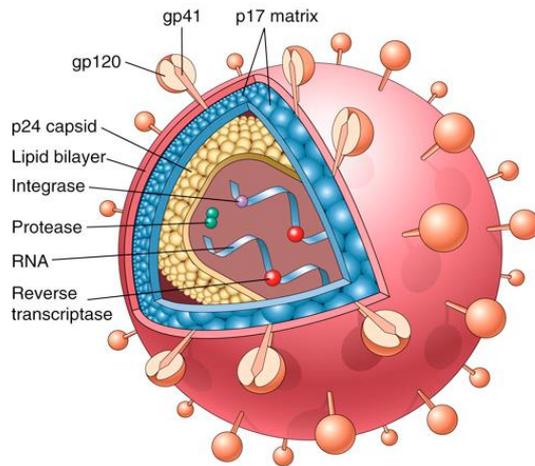
immunodeficienza combinata grave (SCID)

Nel 50% dei casi, difetto di una subunità condivisa dei recettori IL2, IL4, IL7, IL9, IL15. In altri casi, una mutazione ADA (adenosina deaminasi) determina accumulo di metaboliti purinici e inibizione della sintesi di DNA. Caratterizzata da severe infezioni ricorrenti. Ancora, la SCID può essere dovuta a mutazione inattivanti i geni RAG.

⁽¹⁾ elenco parziale

Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

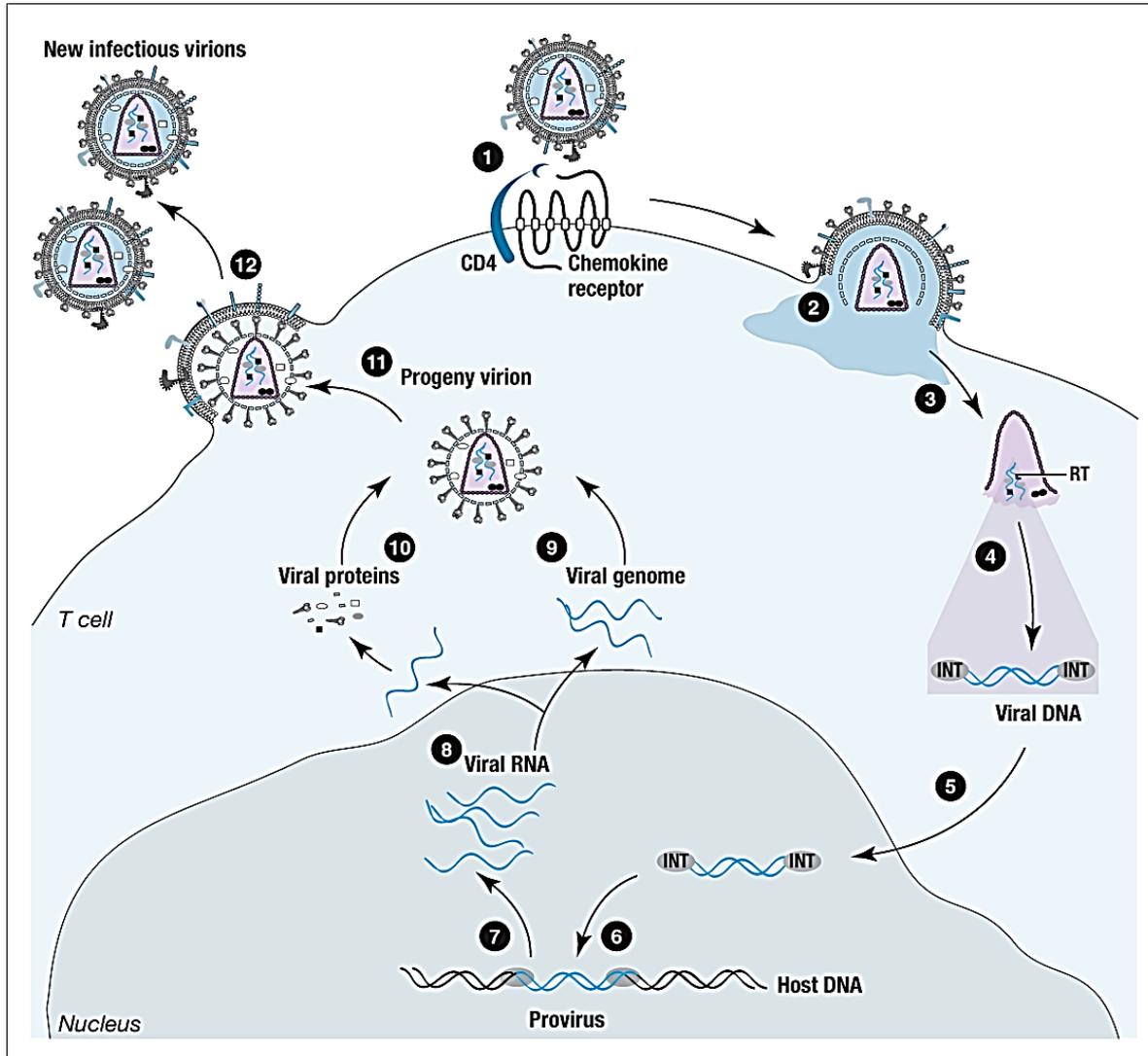
I virus HIV-1 (ubiquitario) e HIV-2 (quasi esclusivo dell'Africa) sono retrovirus citopatici della classe dei lentivirus (persistono nell'ospite nonostante la risposta immunitaria, a lungo clinicamente silenti). HIV-1 e HIV-2 infettano cellule T CD4+, determinando le principali conseguenze dell'infezione, ma anche macrofagi e cellule dendritiche.



* genoma di HIV: ssRNA (due copie); cDNA, 9 geni.

geni *e proteine di HIV		
gene	proteina	funzione
	strutturali o enzimatiche	
gag	p17	proteina della matrice, impalcatura dell'involucro virale (doppio strato fosfolipidico).
	p24	proteina del capsid, protegge il genoma.
pol	RT	transcrittasi inversa
	integrasi	inserisce il DNA virale nel DNA cellulare
	proteasi (PR)	taglia il precursore trascritto da gag e pol in due proteine più piccole
env	gp41	porzione transmembrana della proteina spike
	gp120	proteina spike
	regolatrici	
tat	TAT	sostiene la trascrizione del DNA provirale
rev	REV	promuove il trasporto e la traduzione dell'mRNA provirale
	accessorie	
vif	VIF	promuove la sintesi di cDNA inibendo una proteina dell'ospite
vpr	VPR	facilita il trasporto del DNA virale nel nucleo; induce arresto del ciclo cellulare; serve all'espressione di DNA virale non integrato.
vpu	VPU	(forse) promuove la gemmazione
nef	NEF	promuove la sopravvivenza cellulare e la sintesi di DNA virale

Ciclo vitale del virus HIV (cellula T CD4+)



(1) Il virione si lega a CD4 e a un recettore per chemochine, **(2)** viene internalizzato e **(3)** privato degli strati esterni da enzimi cellulari. **(4)** Nel citoplasma, la RT virale agisce sul genoma virale e sulle proteine associate producendo una copia di DNA virale (cDNA) che viene associato all'enzima virale integrasi. **(5)** Il complesso DNA-integrasi è trasportato nel nucleo e **(6)** inserito nel genoma cellulare (*provirus*).

Dopo un tempo anche considerevole in cui il provirus non è trascritto, **(7)** in cellule T attivate/proliferanti viene attivata anche la trascrizione del provirus e **(8)** si producono nuove copie di RNA virale; **(9)** alcuni RNA virali utilizzati come genomi, e **(10)** altri sono tradotti in proteine virali, ai fini **(11)** l'assemblaggio della progenie di virioni. **(12)** I virioni gemmano attraverso la membrana, così acquisendo l'involucro, e diventano infettivi (generalmente la cellula T muore nella fase di gemmazione).

infezione da HIV e AIDS: gli eventi molecolari

ceppo virale	recettori e co-recettori	cellule target
HIV R5	CD4-CCR5	Th, MØ > DC
HIV X4	CD4-CXCR4	Th > DC

Nella maggior parte dei casi, nelle prime fasi di infezione sono generati virioni R5. Col progredire dell'infezione, si determinano mutazioni che producono ceppi X4 o R5X4.

- ingresso del virus**
- gp120 interagisce con CD4, cambiando conformazione ed esponendo la regione di interazione con CCR5 o CXCR4.
 - L'interazione favorisce il contatto di gp41 (peptide di fusione) con la membrana plasmatica, e l'involucro virale si fonde con la membrana cellulare.
- formazione del provirus e replicazione virale**
- Il capsido virale è rimosso da proteasi cellulari, liberando il *complesso virale di preintegrazione*
 - la RT associata all'RNA sintetizza cDNA; questo viene trasportato dalle proteine della matrice nel nucleo assieme alla INT e ad altre proteine virali.
 - il provirus viene integrato nel DNA genomico, dove può rimanere in forma latente per mesi-anni.
 - Se la cellula T è attivata da antigeni o citochine, viene attivata anche la trascrizione del virus (NFkB-dipendente), e comincia la produzione della progenie del virione.

infezione da HIV e AIDS: gli eventi clinici

vie di contagio **via sessuale** (microlesioni delle mucose vaginale e rettale) / **via parenterale** (aghi contaminati da sangue infetto) / **via perinatale** / **allattamento**.

- infezione iniziale (malattia simile alla mononucleosi)**
- Il virus infetta TCD4+, macrofagi, e DC residenti a livello delle mucose, e viene trasportato ad altre cellule TCD4+ naive residenti nei linfonodi locali.
 - Il virus si replica vigorosamente, ed entro 2-6 settimane dal contagio il paziente presenta una sintomatologia simil-mononucleosica (febbre, astenia, linfadenopatia), con alta viremia.
 - I linfociti infettati trasportano virioni ad altri tessuti linfoidi (il soggetto infetto è altamente contagioso).
 - A 4-8 settimane dall'infezione, il normale rapporto 2:1 fra TCD4+ e TCD8+ si abbassa per la diminuzione dei TCD4+ (morte cellulare) e il relativo aumento dei TCD8+ (CTL) della risposta antivirale.

- contenimento dell'infezione iniziale**
- L'infezione è contenuta (non eliminata) da CTL e dalla risposta anticorpale (entro 3-8 settimane compaiono anticorpi neutralizzanti anti-HIV).
 - La sintomatologia si attenua. Tuttavia, macrofagi e cellule T sono infettati su larga scala; il provirus è integrato, e viene trascritto in caso di attivazione cellulare (TCD4+).
 - Nei linfonodi, alcuni virioni sono associati sulla superficie delle DC (via frammenti del C), possono facilmente infettare cellule T CD4+ (e macrofagi) con cui vengono in contatto.

- fase di latenza clinica**
- Per mesi, o anche anni, pur venendo gradualmente a mancare una grande quantità di cellule TCD4+, il loro numero totale è mantenuto stabile grazie ad una risposta compensativa midollare.
 - L'assenza di segni clinici si mantiene fino a quando il numero delle cellule TCD4+ è > 200 cellule /mm³ (ca. 25% del normale).

- AIDS conclamata**
- La marcata riduzione dei TCD4+ (<200 cellule /mm³), del titolo anticorpale, dei CTL e delle DC compromette la capacità di effettuare risposte adattative nei confronti di patogeni opportunisti.

Malattie infettive e neoplasie nella condizione di AIDS conclamata

Infezioni da protozoi ed elminti

Cryptosporidiosis or isosporidiosis (enteritis)
Pneumocystosis (pneumonia or disseminated infection)
Toxoplasmosis (pneumonia or CNS infection)

Infezioni fungine

Candidiasis (esophageal, tracheal, or pulmonary)
Cryptococcosis (CNS infection)
Coccidioidomycosis (disseminated)
Histoplasmosis (disseminated)

Infezioni batteriche

Mycobacteriosis ("atypical," e.g., *Mycobacterium avium-intracellulare*, disseminated or extrapulmonary; *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary or extrapulmonary)
Nocardiosis (pneumonia, meningitis, disseminated)
Salmonella infections, disseminated

Infezioni virali

Cytomegalovirus (pulmonary, intestinal, retinitis, or CNS infections)
Herpes simplex virus (localized or disseminated infection)
Varicella-zoster virus (localized or disseminated infection)
Progressive multifocal leukoencephalopathy

neoplasie

Kaposi sarcoma
Primary lymphoma of brain
Invasive cancer of uterine cervix

Trapianti: nomenclatura

trapianto singenico (o isotrapianto) trapianto fra individui geneticamente identici

trapianto allogenico (o allotrapianto) trapianto fra individui con alleli differenti in più loci genetici

trapianto autologo lo stesso paziente è donatore e ricevente

xenotrapianto trapianto fra specie diverse (ad es. maiale-uomo)

Se donatore e ricevente di un trapianto non sono geneticamente identici, il tessuto del donatore è riconosciuto dal sistema immunitario del ricevente come non proprio, e viene distrutto dal sistema immunitario:
RIGETTO DEL TRAPIANTO



Il **rigetto del trapianto** è determinato dal riconoscimento delle differenze alleliche delle proteine **MHC (sistema maggiore di istocompatibilità)**. Anche altre proteine (diverse da MHC) possono mostrare variazioni alleliche (**antigeni minori di istocompatibilità**), ma sono in genere associate a risposte immunitarie più moderate.

Aspetti clinici del rigetto di trapianto (renale)

- rigetto iperacuto**
- il ricevente ha anticorpi preformati nei confronti di Ag del donatore, ciò indicando un precedente contatto (precedenti trapianti, trasfusioni, gravidanza).
 - gli anticorpi preformati del ricevente riconoscono antigeni espressi sulle EC dei vasi dell'organo trapiantato. L'attivazione del complemento provoca entro pochi minuti la distruzione della rete vascolare.

- rigetto acuto cellulare**
- quasi sempre dovuto al riconoscimento diretto, il rigetto è mediato da CTL effettori.

- rigetto acuto umorale**
- quasi sempre dovuto al riconoscimento indiretto, è mediato da Th effettrici che attivano le cellule B a produrre anticorpi.
 - gli anticorpi distruggono il trapianto mediante ADCC e attivando il complemento.

- rigetto cronico**
- parecchi mesi dopo il trapianto, si determina una condizione di insufficienza associata ad alterazioni vascolari (ispessimento dell'intima, infiammazione) e fibrosi.

Cap. 4

1. Immunità innata: caratteristiche generali (cellule e molecole), meccanismi effettori e finalità, aspetti morfologici.
2. I recettori per l'antigene: caratteristiche e funzioni.
3. La ricombinazione somatica intragenica: caratteristiche generali, finalità, implicazioni in relazione alle proprietà della risposta adattativa
4. Gli anticorpi: cosa sono e come vengono prodotti, principali caratteristiche strutturali e funzioni effettrici.
5. Linfociti B: caratteristiche generali, attivazione e ruoli delle cellule effettrici.
6. Linfociti T: caratteristiche generali, attivazione e differenziazione, ruoli delle cellule effettrici.
7. Immunità adattativa: caratteristiche generali della risposta adattativa, cellule effettrici e cellule della memoria.
8. Processazione dell'antigene e sistema MHC
9. La memoria immunitaria: caratteristiche generali, meccanismi responsabili, implicazioni cliniche.
10. La tolleranza immunitaria: definizione, meccanismi, e implicazioni in patologia.
11. La tolleranza periferica: definizione e meccanismi, conseguenze del malfunzionamento.
12. Il danno immuno-mediato: definizione e meccanismi.
13. Malattia infiammatorie su base immunitaria»: caratteristiche generali, possibili meccanismi patogenetici, aspetti morfologici.
14. Reazioni di ipersensibilità di tipo I: definizione, meccanismi, esempi di malattie associate.
15. Reazioni di ipersensibilità di tipo II: definizione, meccanismi, esempi di malattie associate.
16. Reazioni di ipersensibilità di tipo III: definizione, meccanismi, esempi di malattie associate.
17. Reazioni di ipersensibilità di tipo IV: definizione, meccanismi, esempi di malattie associate.
18. Sindromi da immunodeficienza: definizione, classificazione e caratteristiche generali.
19. Le malattie autoimmunitarie: definizione, meccanismi patogenetici, classificazione.
20. Infezione da HIV e AIDS: aspetti molecolari e clinici.
21. Il rigetto del trapianto: definizioni e meccanismi patogenetici.
22. Amiloidosi: definizione, patogenesi, e principali forme cliniche.
23. Agenti patogeni e agenti opportunisti: caratteristiche generali e meccanismi patogenetici (le barriere tessutali e il loro superamento).
24. Danno cellulare da agenti infettivi: meccanismi generali.