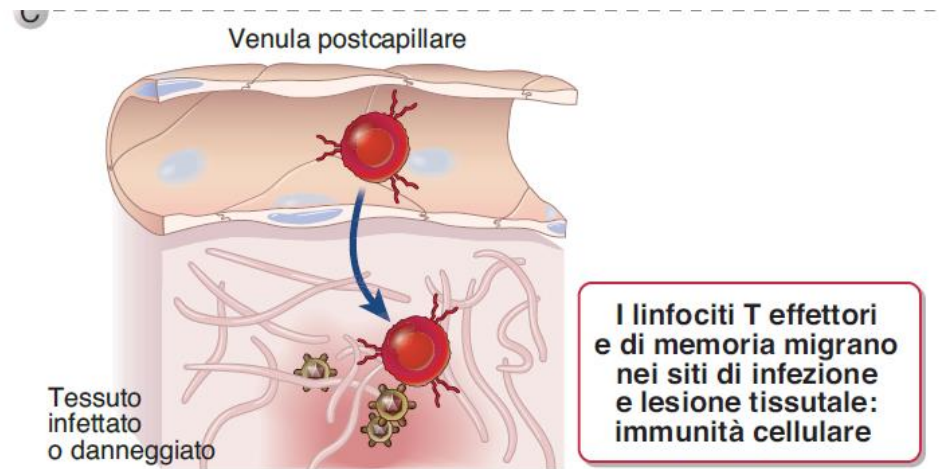
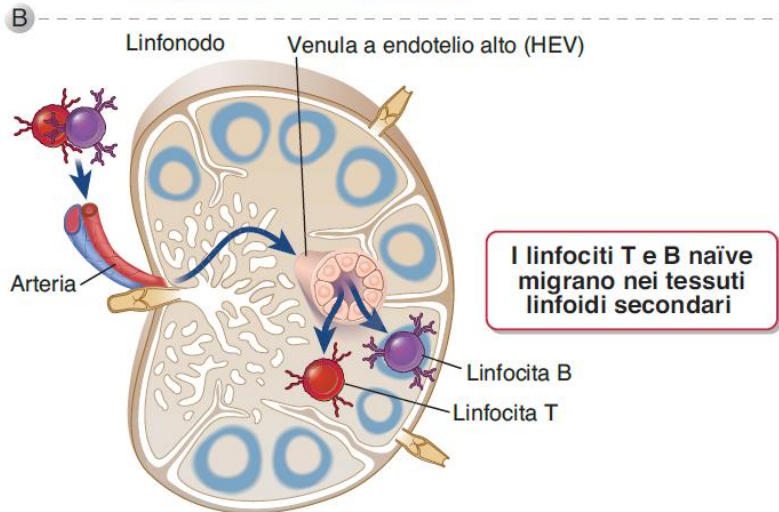
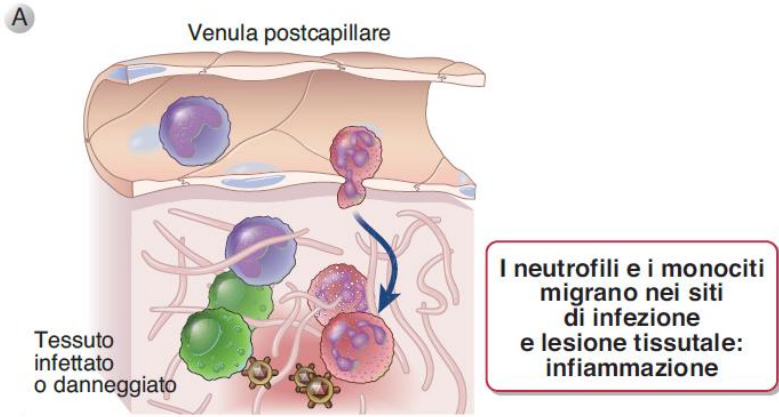


MIGRAZIONE LEUCOCITARIA

**I LEUCOCITI MIGRANO DAL
SANGUE PERIFERICO AI
TESSUTI E VICEVERSA**

RECLUTAMENTO LEUCOCITARIO NEI TESSUTI



**MOLECOLE DI ADESIONE
ESPRESSE DAI LEUCOCITI
E DALLE CELLULE
ENDOTELIALI**

LE SELECTINE

Glicoproteine di membrana con un dominio lectino-simile che lega specifici gruppi di carboidrati

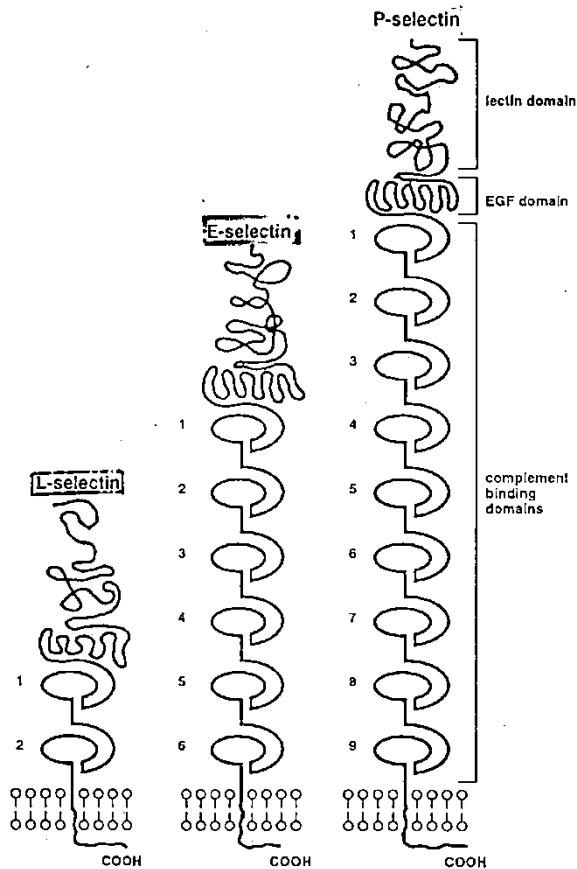
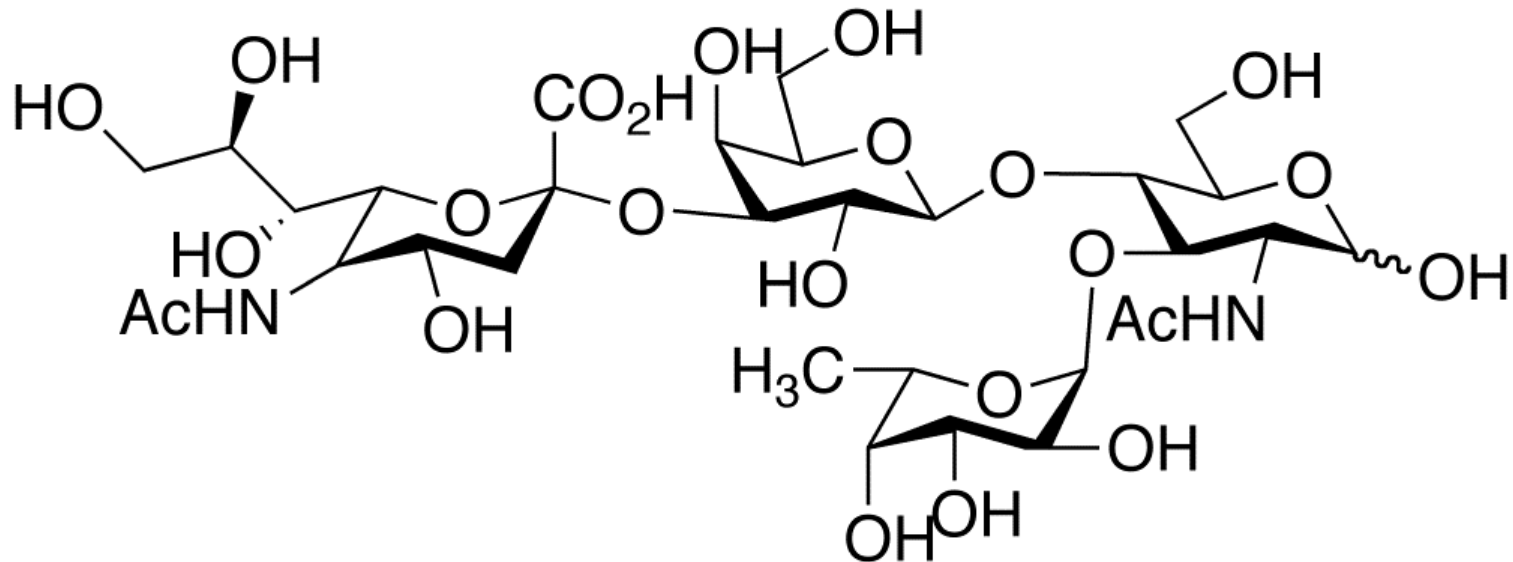


FIG. 4. Illustration of the three selectin molecules. All selectins contain a lectin domain, an epidermal growth factor (EGF)-like domain, and several complement binding domains.

IL LIGANDO DELLE SELECTINE

Il tetrasaccaride

Sialyl Lewis X



LE SELECTINE ED I LORO LIGANDI

Selectina	Dimensioni	Distribuzione	Ligando
L-selectina (CD62L)	90-110 kD (variazione dovuta alla glicosilazione)	Leucociti (alta espressione sui linfociti T naïve, bassa espressione sulle cellule effettrici attivate e di memoria)	Sialil-Lewis X su GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, altri
E-selectina (CD62E)	110 kD	Endotelio attivato da citochine (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (ad es., CLA-1) su varie glicoproteine
P-selectina (CD62P)	140 kD	Accumulata nei granuli e sulla superficie di endotelio e piastrine	Sialil-Lewis X su PSGL-1 e altre glicoproteine

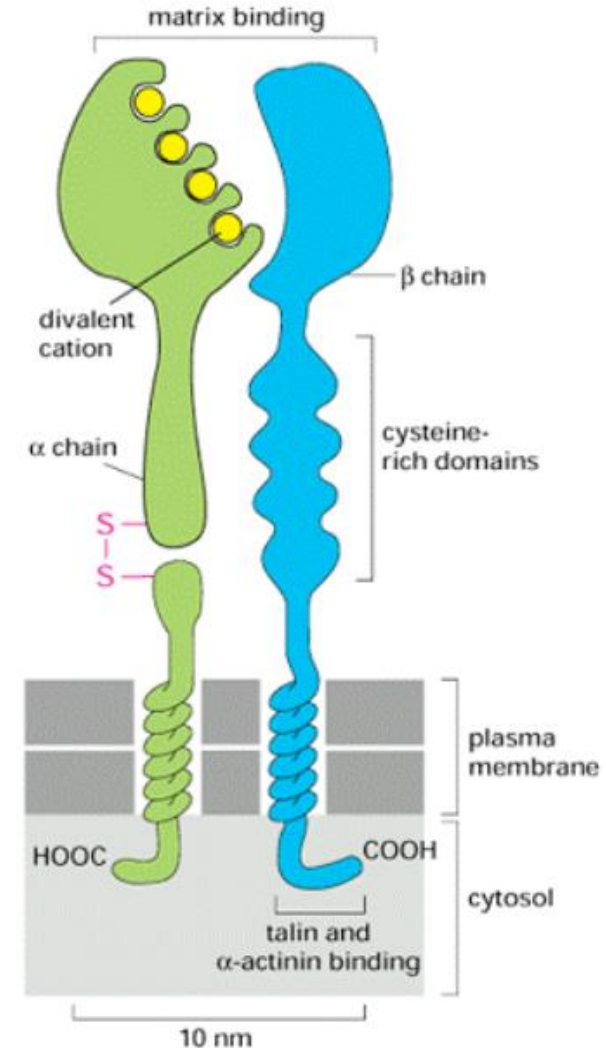
CLA-1, antigene-1 dei linfociti cutanei; GlyCAM-1, molecola di adesione cellulare-1 che porta glicano; IL-1, interleuchina-1; MadCAM-1, molecola di adesione-1 dell'addressina delle mucose; PSGL-1, ligando-1 della glicoproteina P-selectina; TNF, tumor necrosis factor.

Corpi di Weibel-Palade presenti nelle cellule endoteliali
 Contengono principalmente il fattore di von Willebrand e la P-selectina

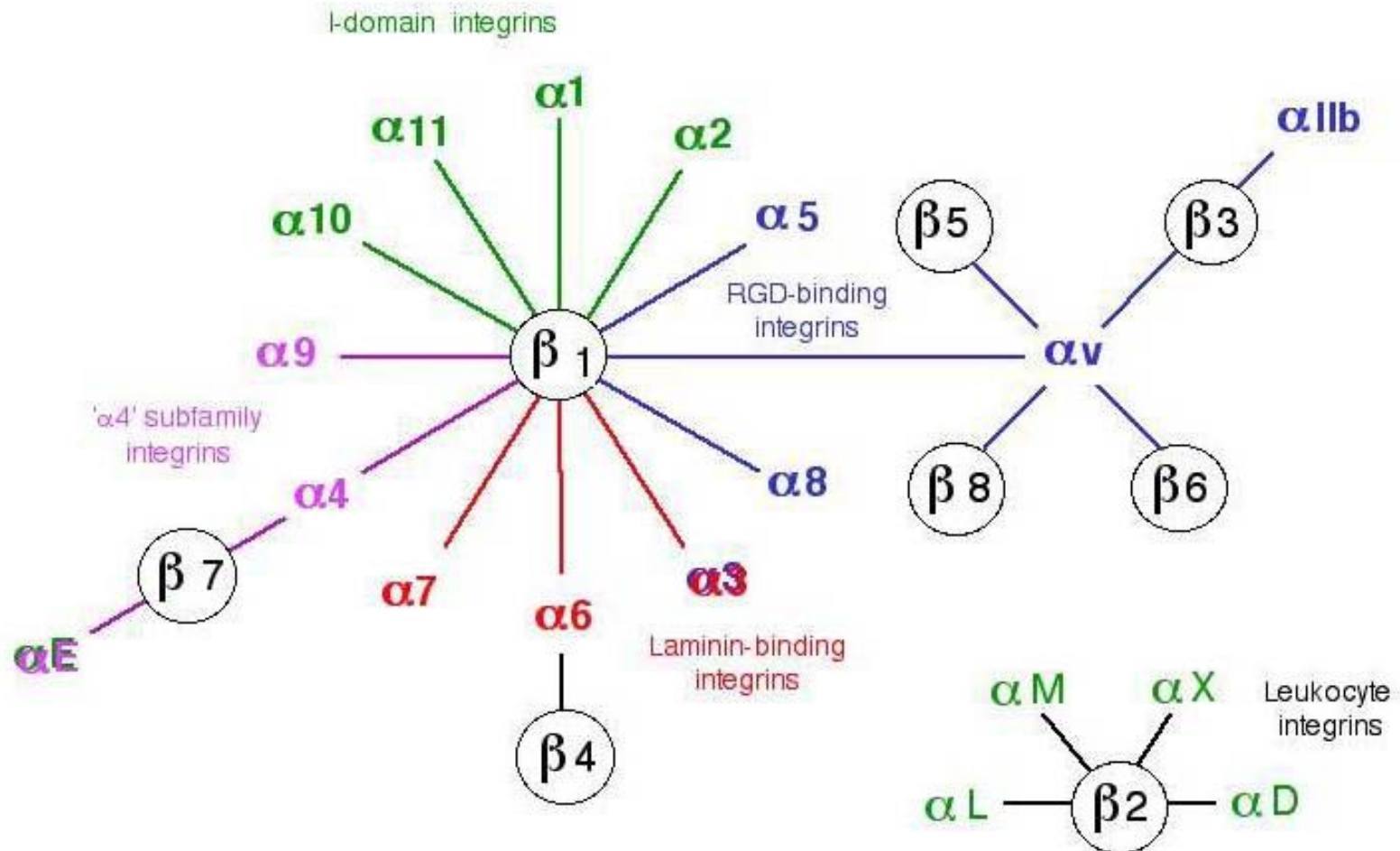
LE INTEGRINE

Proteine di membrana eterodimeriche composte da due catene polipeptidiche (alfa e beta) legate in modo non covalente

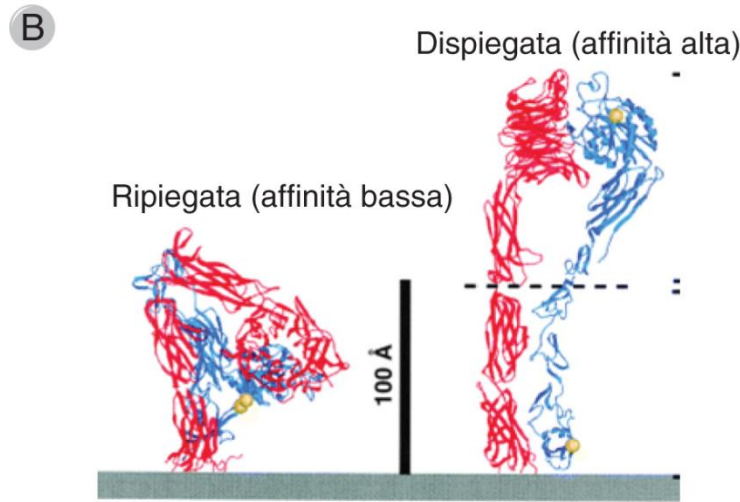
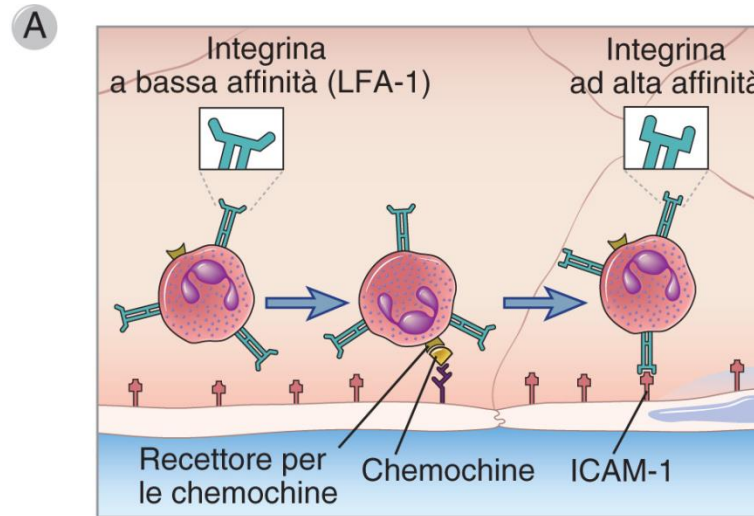
responsabili dell'adesione inter-cellulare o alla matrice extracellulare (ECM) ad esempio fibronectina e laminina



LE INTEGRINE



LE INTEGRINE VENGONO ATTIVATE DALLE CHEMOCHINE

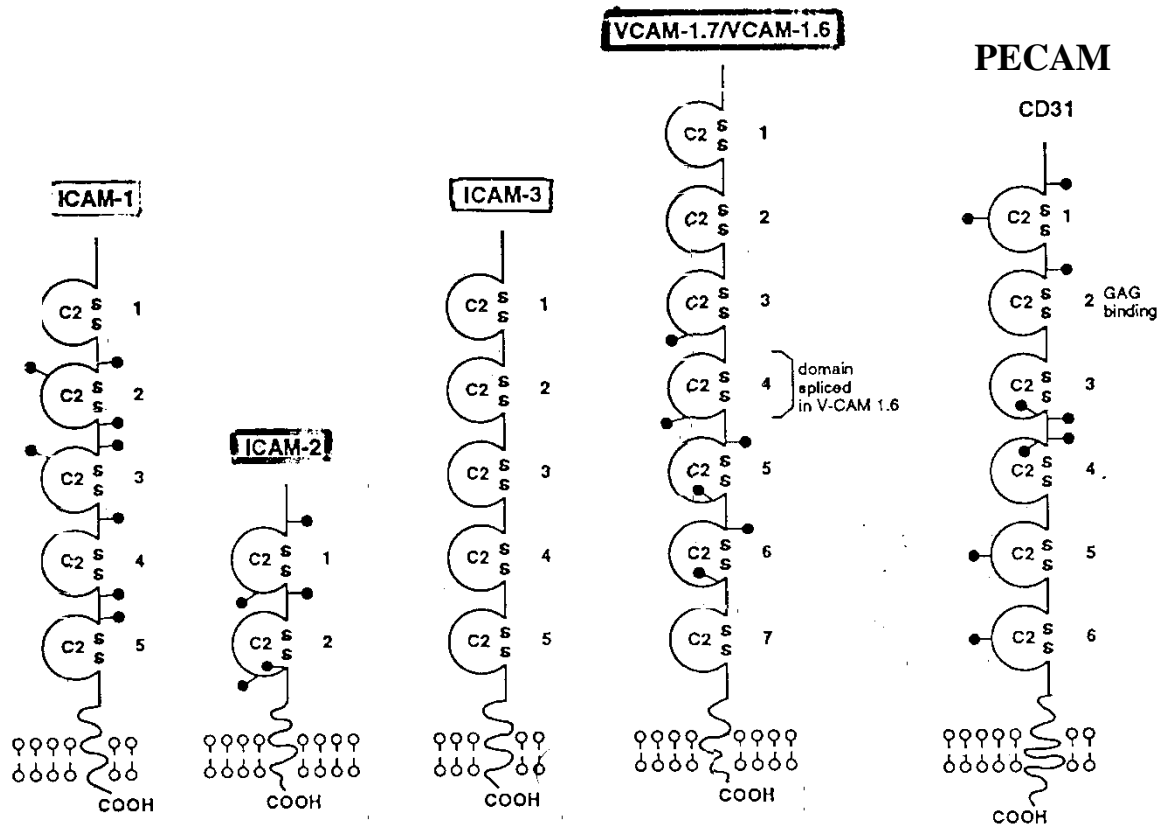


g2.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Attivazione delle integrine. (b)A/(b). Le integrine sono espresse sui leucociti circolanti in uno stato di bassa affinità. Quando un leucocita entra in contatto con le cellule endoteliali, come durante il rolling leucocitario mediato dalle selectine, le chemochine presenti sulla superficie dell'endotelio vengono riconosciute dai leucociti che esprimono recettori specifici. L'attivazione dei recettori della chemochina determina l'attivazione delle integrine, che comporta l'aumento della loro affinità per i recettori espressi dalla cellule endoteliali. (b)B/(b). Rappresentazione schematica di un'integrina nella conformazione "ripiegata" a bassa affinità e nella conformazione "dispiegata" ad alta affinità. (c) (c) è la parte B della figura 8 tratta da Talagaj e T.A. Springer. Integrin activation and structural rearrangement. Immunological Reviews 186:141-163, 2002.(/b.)

La superfamiglia delle molecole di adesione di tipo immunoglobulinico



ICAM - molecola di adesione cellulare intercellulare;

VCAM - molecola di adesione cellulare vascolare;

PECAM - molecola di adesione cellulare piastrinico-endoteliale;

FIG. 8. The general structure of the immunoglobulin superfamily molecules involved in leukocyte-endothelial interaction. The cytoplasmic protein part, C-terminus, is indicated as COOH, and protein-bound sugar side chains are indicated as circles (lacking of this symbol indicates that glycosylation is not yet determined). C2 stands for constant immunoglobulin domain 2. Disulfide bridges are indicated with S-S.

Da: "Adv. Immunol" 58: 345 (1995)

Infiammazione

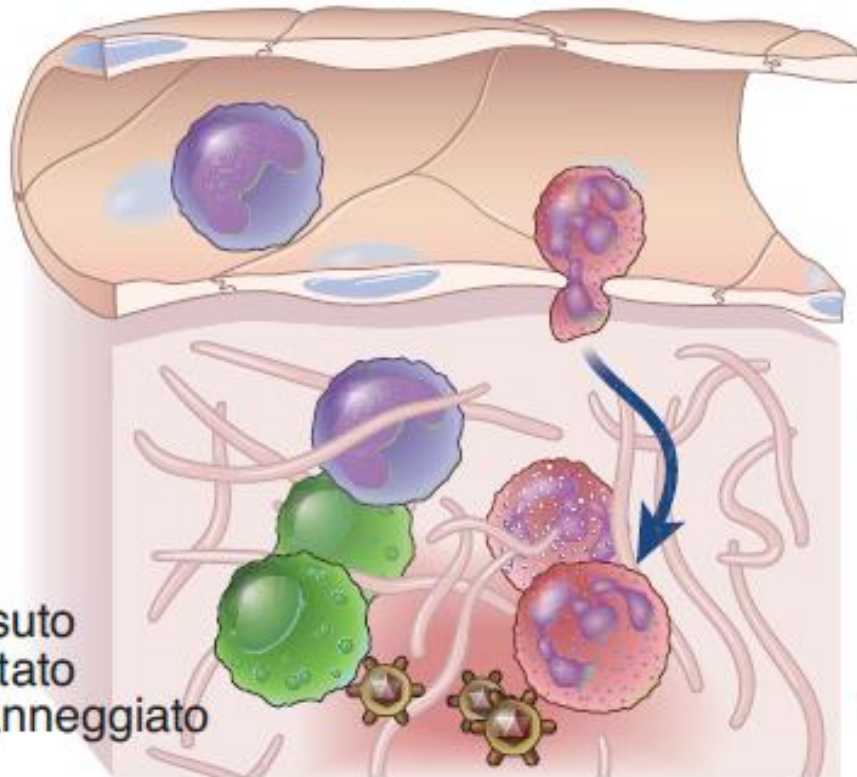
Il riconoscimento dei microbi e cellule morte che avviene nel corso delle risposte innate innesca una reazione che prende il nome di infiammazione.

Ha lo scopo di portare le cellule e le molecole deputate alla difesa presenti nel sangue nei siti dove sono presenti agenti dannosi

MIGRAZIONE DEI NEUTROFILI E DEI MONOCITI

A

Venula postcapillare

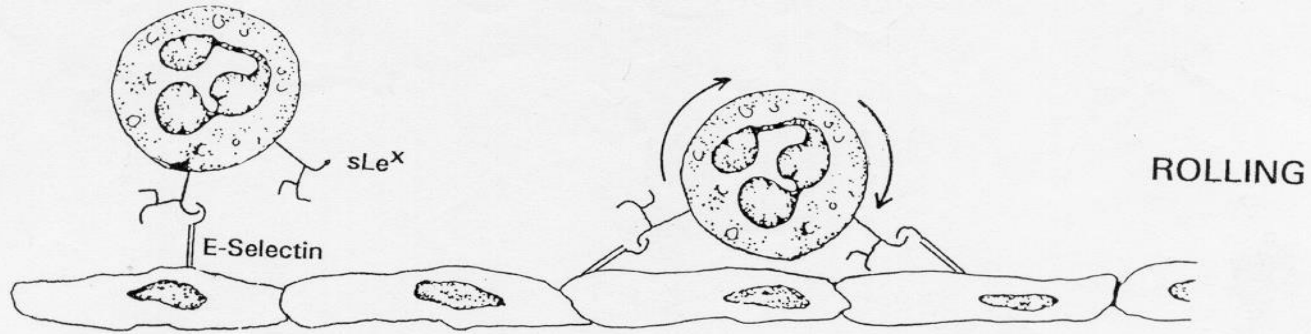


Tessuto
infettato
o danneggiato

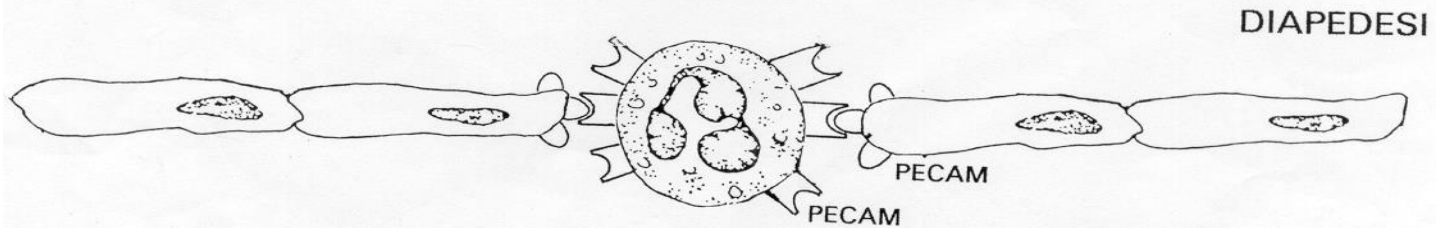
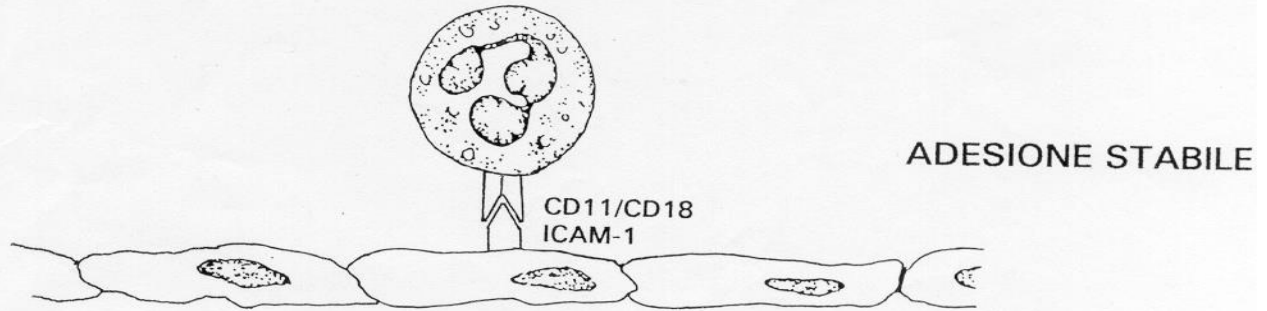
I neutrofili e i monociti
migrano nei siti
di infezione
e lesione tissutale:
infiammazione

B

**CITOCHINE E COMPONENTI
MICROBICHE PRODOTTE
LOCALMENTE ATTIVANO
L'ENDOTELIO AD ESPRIMERE
MOLECOLE DI ADESIONE**



Selectina P
Selectina E



INTEGRINE

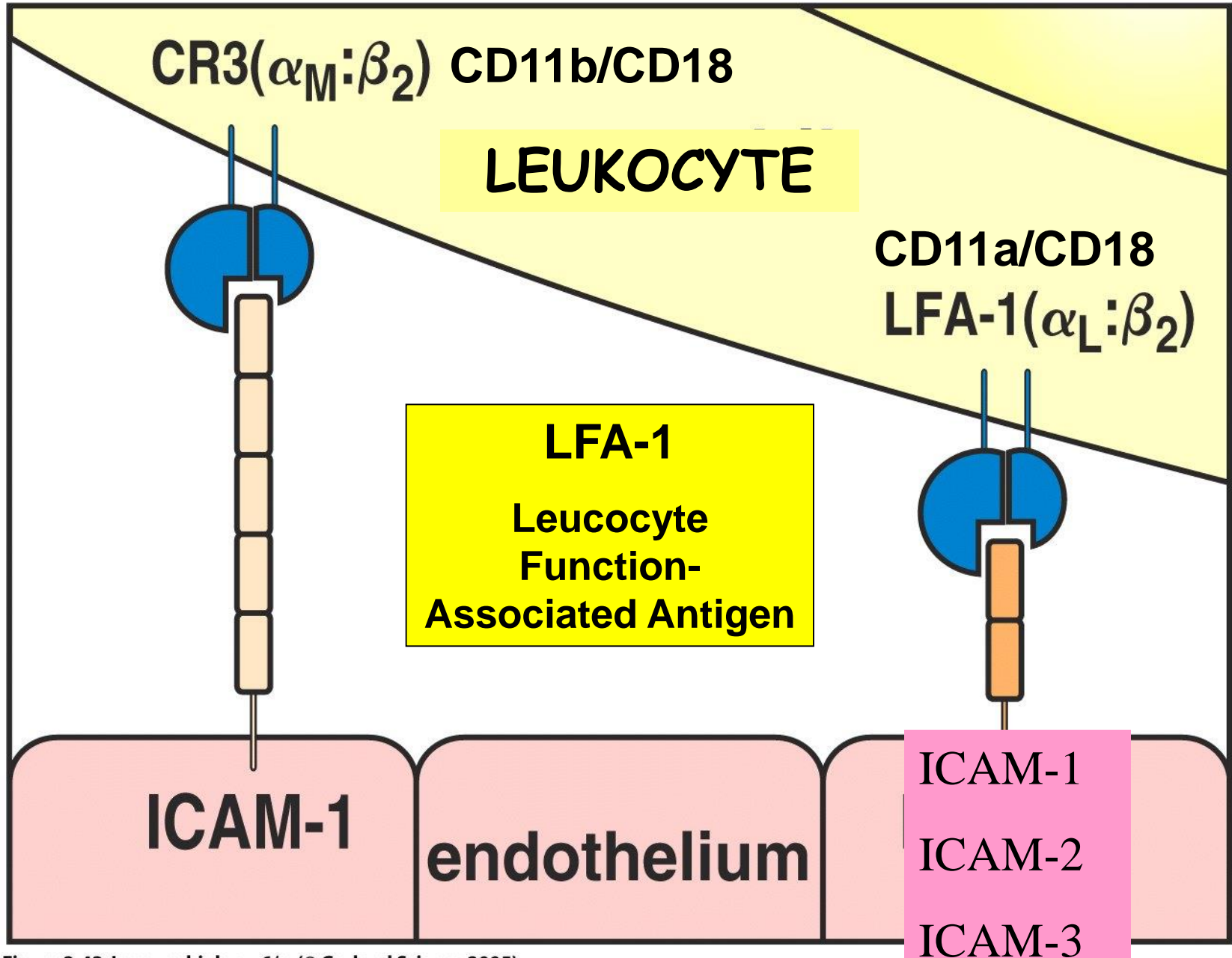


Figure 2-43 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

INTEGRINE

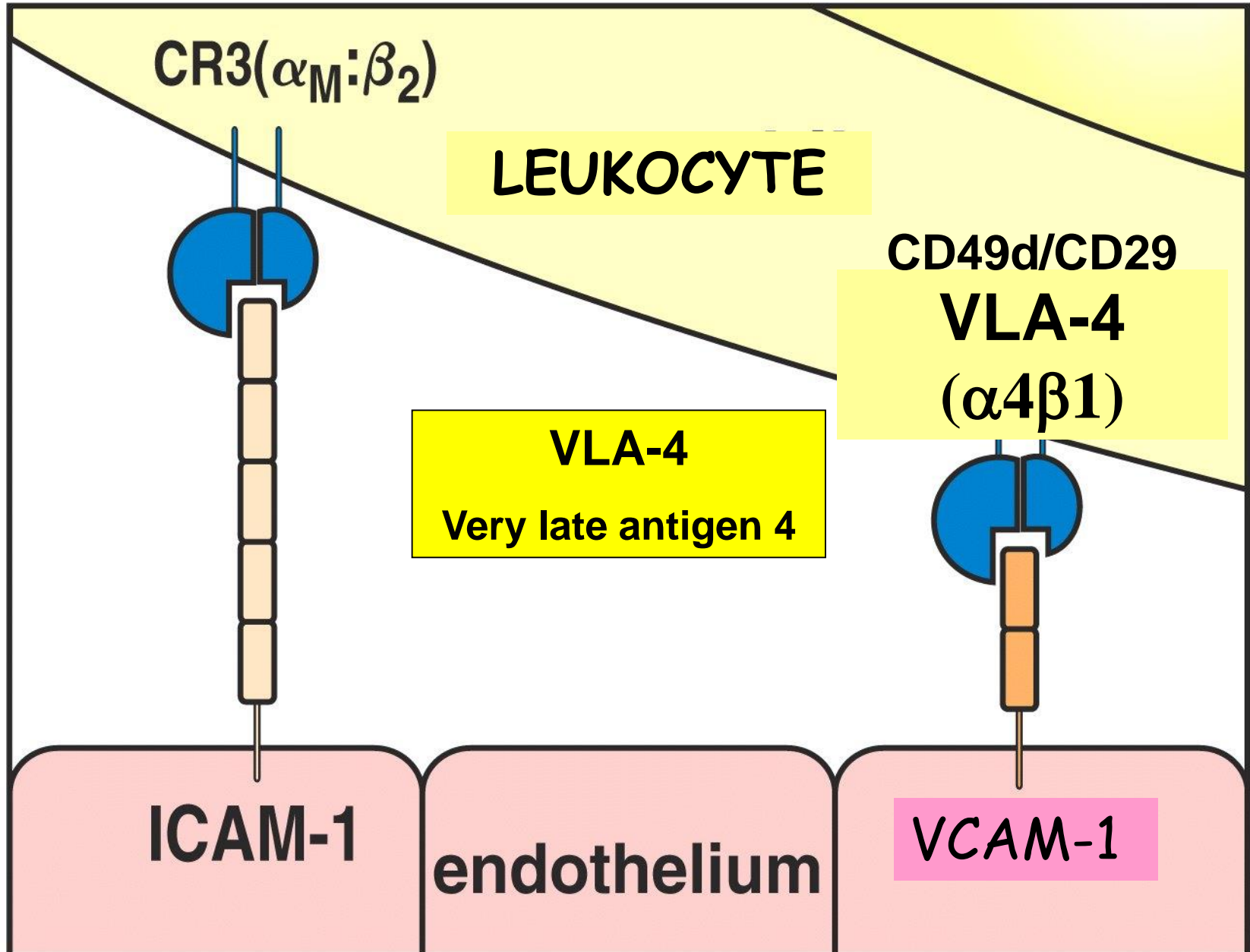
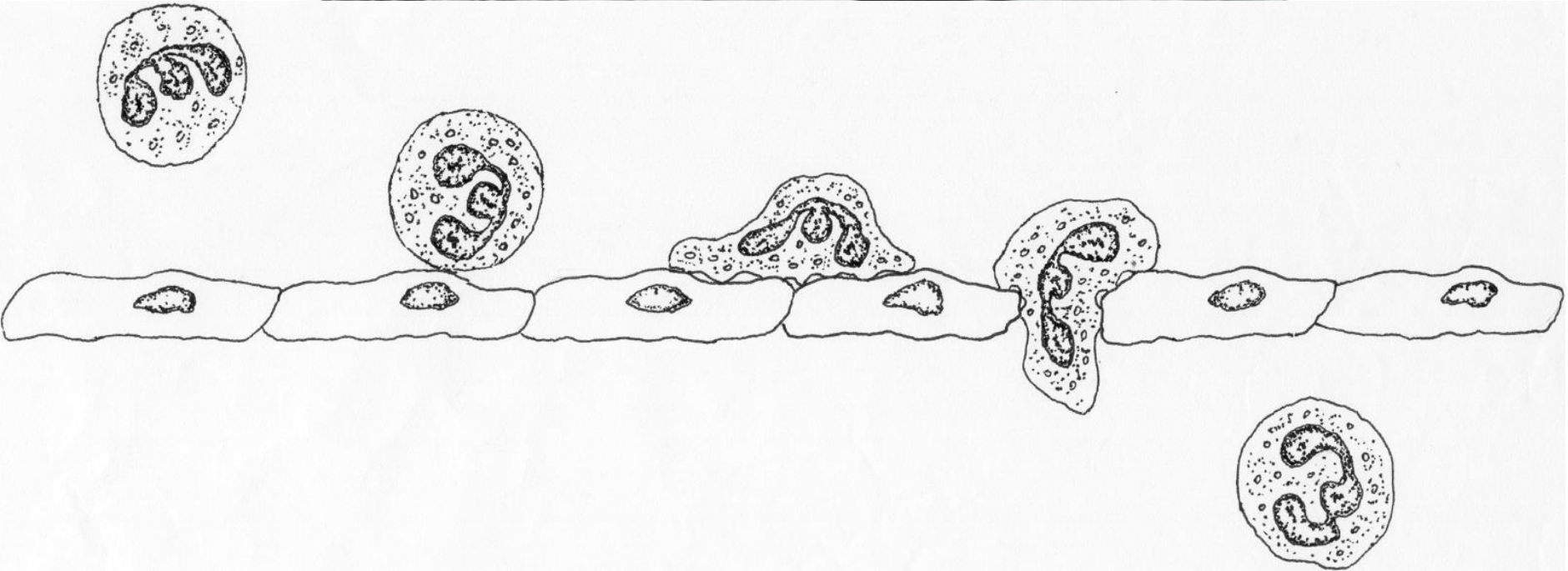
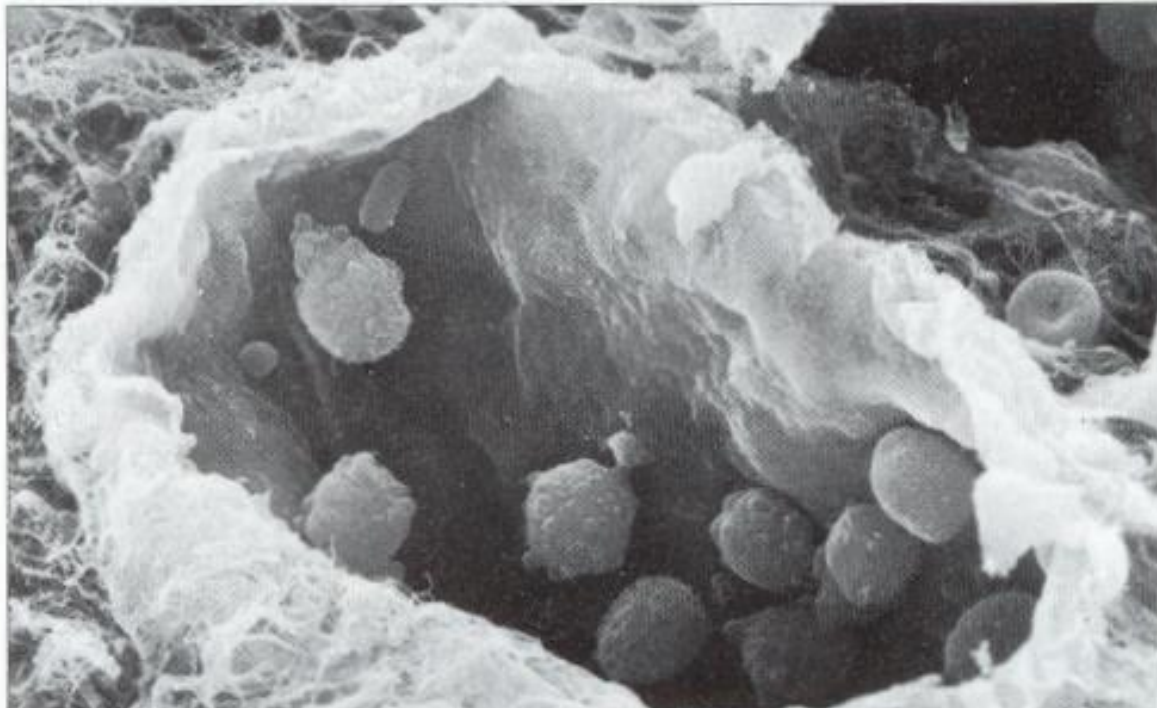


Figure 2-43 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



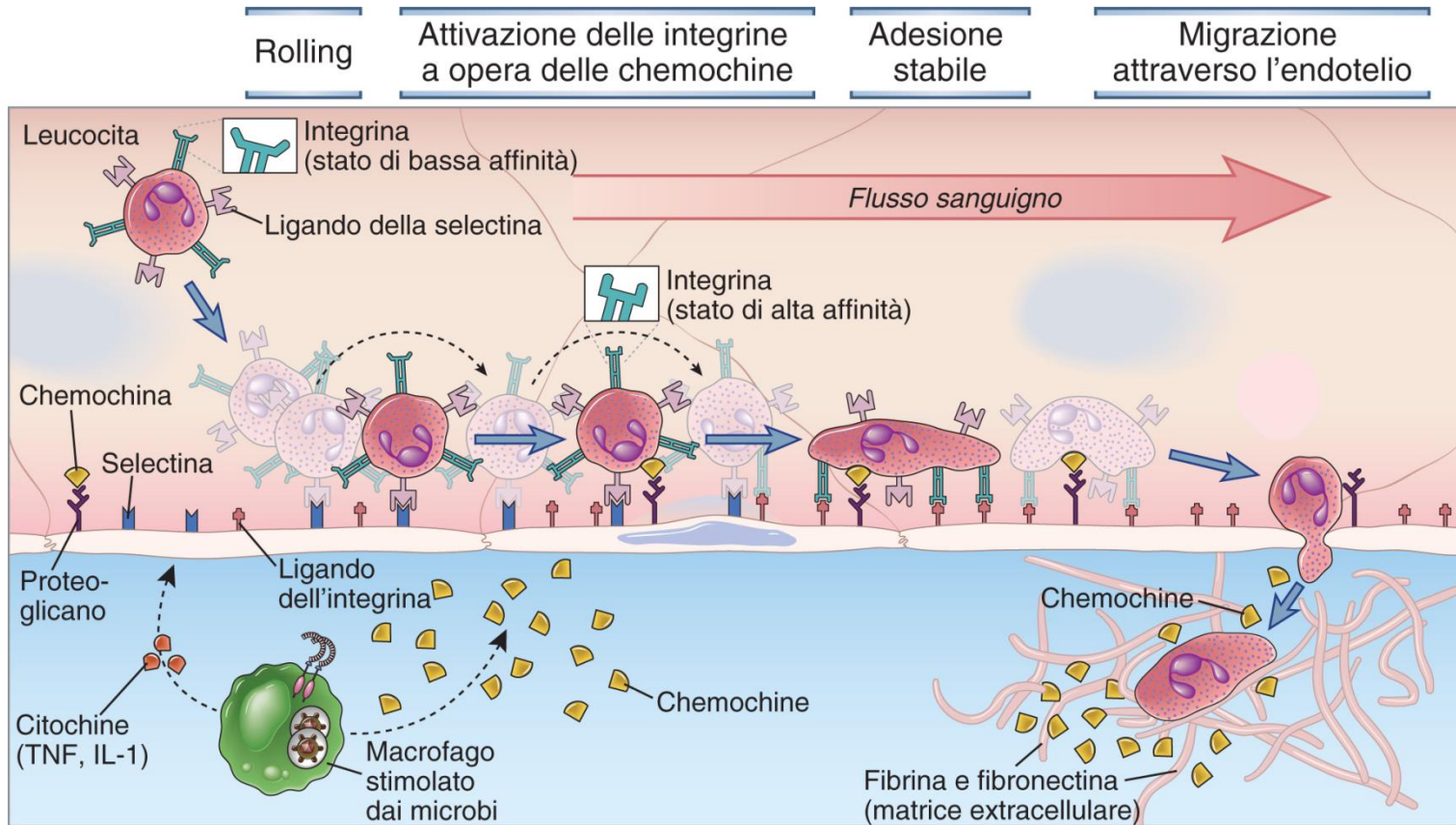
SINDROME DA DEFICIT DI ADESIONE LEUCOCITARIA

- **LAD-1:** mutazione a carico del geni che codifica per CD18, causando ridotto "rolling" e ridotta migrazione leucocitaria;
- **LAD-2:** mutazione a carico del gene che codifica per il trasportatore GDP-fucosio necessario alla sintesi del sialil-Lewis X, carboidrati sialilati che interagiscono con le E-selectine e P-selectine endoteliali, causando ridotto "rolling" e ridotta migrazione leucocitaria.

LA LAD DAL PUNTO DI VISTA CLINICO E' CARATTERIZZATA DA

- infiammazione, infezioni ricorrenti da piogeni, polmonite, ritardata separazione dell'individuo dal cordone ombelicale e lenta coagulazione del sangue a seguito di ferite causata da un deficit di adesione cellulare nel soggetto.
- Terapia: trapianto di midollo osseo

LE CITOCHINE ATTIVANO L'ENDOTELIO AD ESPRIMERE MOLECOLE DI ADESIONE



gr3.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Il processo di reclutamento leucocitario procede per interazioni sequenziali tra leucociti e cellule endoteliali. I macrofagi che hanno incontrato un microbo nel focolaio infiammatorio producono citochine (come TNF e IL-1) che attivano le cellule endoteliali delle vene a produrre selectine, ligandi delle integrine e chemochine. Le selectine sono responsabili della debole interazione tra leucociti e cellule endoteliali, che determina il fenomeno del rolling. Le chemochine prodotte nel tessuto infiammato o dalle cellule endoteliali si legano ai rispettivi recettori espressi dai leucociti che stanno effettuando il rolling, con la conseguente attivazione delle integrine. Le integrine, una volta assunto lo stato di alta affinità, legano i rispettivi ligandi, che appartengono alla superfamiglia delle Ig, espressi sulla superficie delle cellule endoteliali, e promuovono l'adesione salda dei leucociti all'endotelio. A questo punto, i leucociti procedono sino alle giunzioni presenti tra una cellula endoteliale e l'altra e migrano attraverso la parete vascolare. Neutrofili, monociti e linfociti T utilizzano essenzialmente gli stessi meccanismi per migrare dal sangue ai tessuti.

Concetto di CD

The CD nomenclature was proposed and established in the 1st International Workshop and Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens (HLDA), which was held in Paris in 1982.

This system was intended for the classification of the many monoclonal antibodies (mAbs) generated by different laboratories around the world against epitopes on the surface molecules of leukocytes (white blood cells).

Since then, its use has expanded to many other cell types, and more than 320 CD unique clusters and subclusters have been identified.

Subunità	Nome	Ligandi principali	Funzioni	
β_1	α_1	VLA-1 (CD49aCD29)	Collageni	Adesione tra cellula e matrice
	α_2	VLA-2 (CD49bCD29)	Collageni	Adesione tra cellula e matrice
	α_3	VLA-3 (CD49cCD29)	Laminina	Adesione tra cellula e matrice
	α_4	VLA-4 (CD49dCD29)	VCAM-1, MadCAM-1	Adesione tra cellula e matrice; homing; costimolazione delle cellule T?
	α_5	VLA-5 (CD49eCD29)	Fibronectina	Adesione tra cellula e matrice
	α_6	VLA-6 (CD49fCD29)	Laminina	Adesione tra cellula e matrice
	α_7	CD49gCD29	Laminina	Adesione tra cellula e matrice
	α_8	CD51CD29	Fibronectina	Adesione tra cellula e matrice
	α_v	CD51CD29	Fibronectina	Adesione tra cellula e matrice
β_2	α_L	CD11aCD18 (LFA-1)	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	Adesione dei leucociti all'endotelio; adesione tra cellule T e APC; costimolazione delle cellule T?
	α_M	CD11bCD18 (MAC-1, CR3)	iC3b, fibronectina, fattore X, ICAM-1	Adesione dei leucociti e fagocitosi; adesione tra cellula e matrice
	α_x	CD11cCD18 (p150, 95; CR4)	iC3b; fibronectina	Adesione dei leucociti e fagocitosi; adesione tra cellula e matrice
	α_d	CD11dCD18	VCAM-1, ICAM-3	Adesione dei leucociti all'endotelio
β_3	α_{IIb}	GPIIb/IIIa (CD41CD61)	Fibrinogeno, fattore di von Willebrand, trombospondina	Adesione e aggregazione delle piastrine
	α_V	Recettore della vitronectina (CD51CD61)	Fibronectina, vitronectina, fattore di von Willebrand, trombospondina	Adesione tra cellula e matrice
β_4	α_6	CD49fCD104	Laminina	Adesione tra cellula e matrice
β_5	α_v		Vitronectina	Adesione tra cellula e matrice
β_6	α_v		Fibronectina	Adesione tra cellula e matrice
β_7	α_4	LPAM-1	VCAM-1, MadCAM-1	Homing dei linfociti nei tessuti linfoidi mucosali
	α_E	HML-1	E-caderina	Ritenzione delle cellule T intraepiteliali

APC, cellula che presenta l'antigene; iC3b, C3b inattivato; ICAM, molecola di adesione intercellulare; LFA, antigene leucocitario associato alla funzione; MadCAM-1, molecola 1 di adesione cellulare all'addressina delle mucose; VCAM-1, molecola 1 di adesione cellulare vascolare. Adattata da Hynes RO.
 Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell 69:11-25, 1992. © Cell Press.

I NEUTROFILI E I MONOCITI MIGRANO

