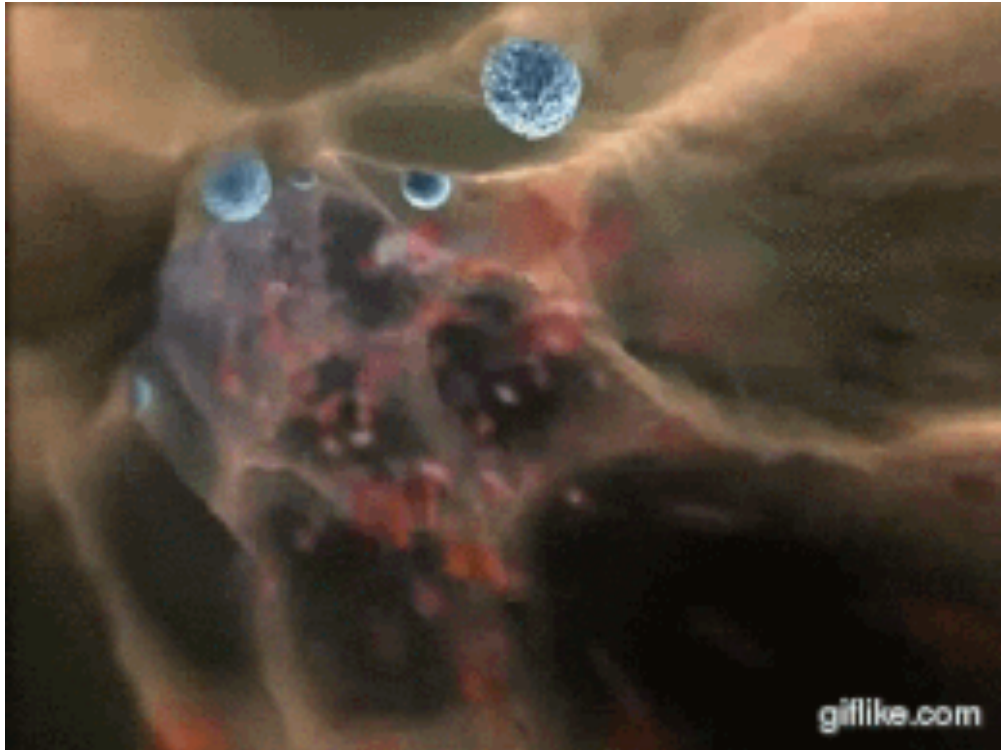
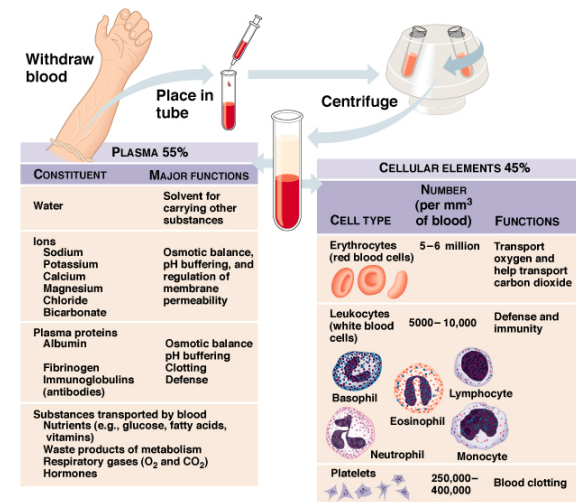


Risposta immunitaria specifica

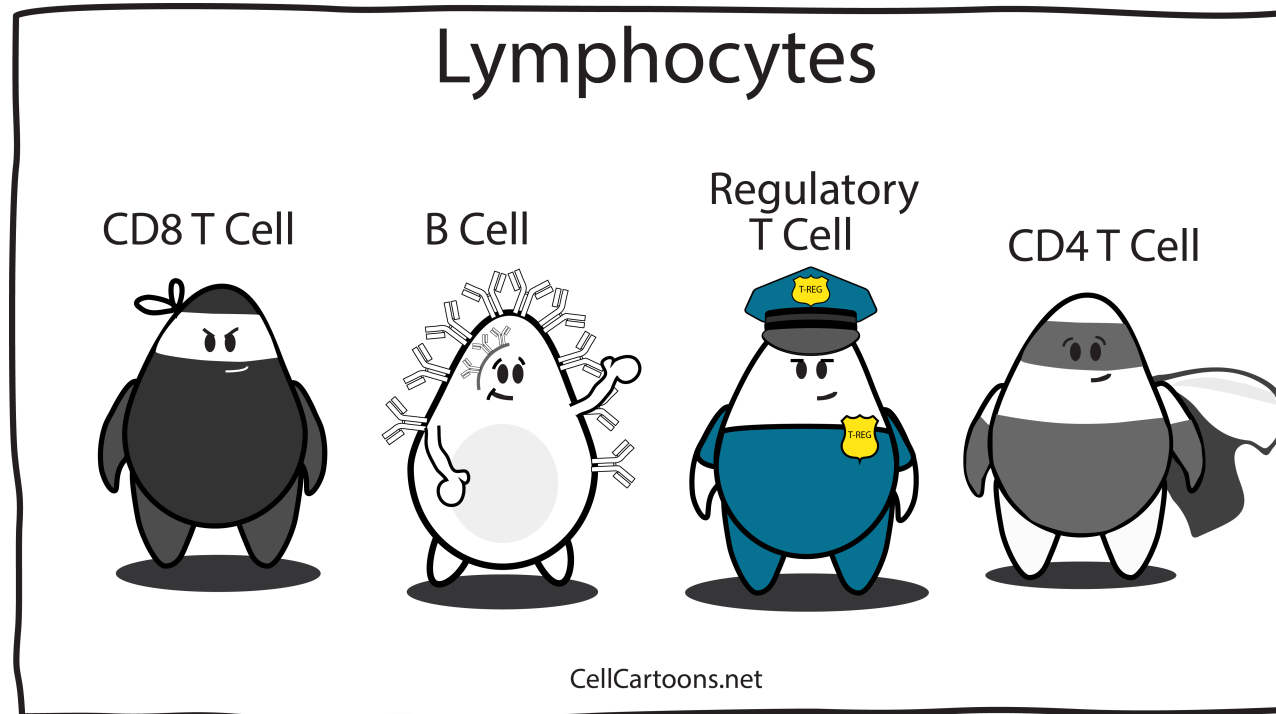


Maurizio Romano
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it
 e-mail: mromano@icgeb.org



Cellule e proteine dell'Immunità Specifica

- **Linfociti B:** producono anticorpi
- **Linfociti T:** con diverse attività (regolatorie, effettrici)



Immunità specifica e selezione clonale

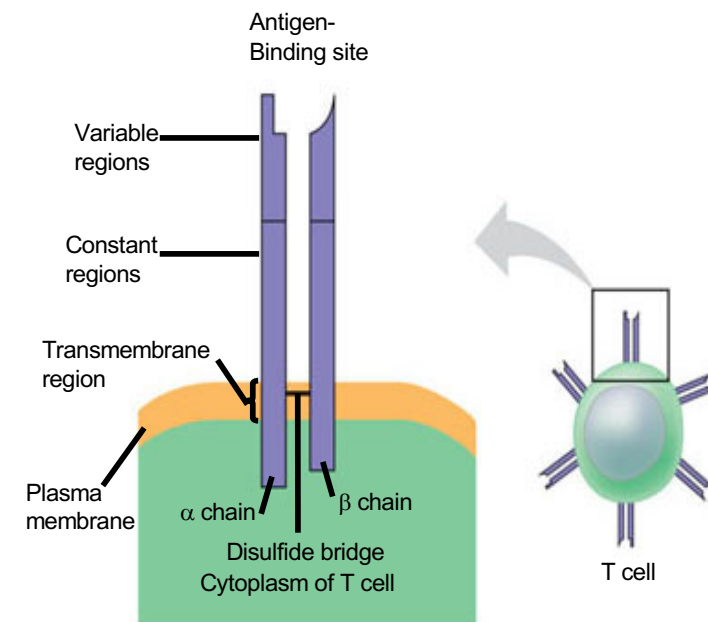
- Per innescare una risposta immune specifica, un antigene dev'essere riconosciuto -> **RECETTORI**
- Riconoscimento antigenico dipende dalla **cooperazione** tra cellule.
- La cooperazione tra cellule è controllata dai “**complessi maggiori di istocompatibilità**” (**MHC** o **HLA**)

- **Teoria della selezione clonale:**
 - Pre-esistenza di molti linfociti T e B differenti
 - Ciascun linfocita espone sulla propria superficie un **recettore** per uno **specifico** antigene
 - Antigeni incontrano le cellule specifiche

- **Linfocito + Antigene specifico = Attivazione linfocitaria**
 - Le cellule effettrici derivate dal linfocito attivato presentano la sua stessa specificità
 - Linfociti che esprimono recettori per molecole self sono eliminati durante la maturazione nel midollo osseo (linfociti B) e nel timo (linfociti T)

Linfociti T e TcR

- Linfociti T possiedono un Recettore per gli Antigeni (TcR)
- Il TcR riconosce frammenti peptidici degli antigeni legati a molecole di superficie sulle antigen-presenting cells (APC)
- Molecole di superficie a cui si legano i frammenti peptidici = **major histocompatibility complex (MHC o HLA)**
- Ciascuna molecola MHC può legare numerosi e differenti peptidi
- **Esistono due classi di MHC (I e II)**



(b) A T cell receptor consists of one α chain and one β chain linked by a disulfide bridge.

MHC I e MHC II

- **Classe I**

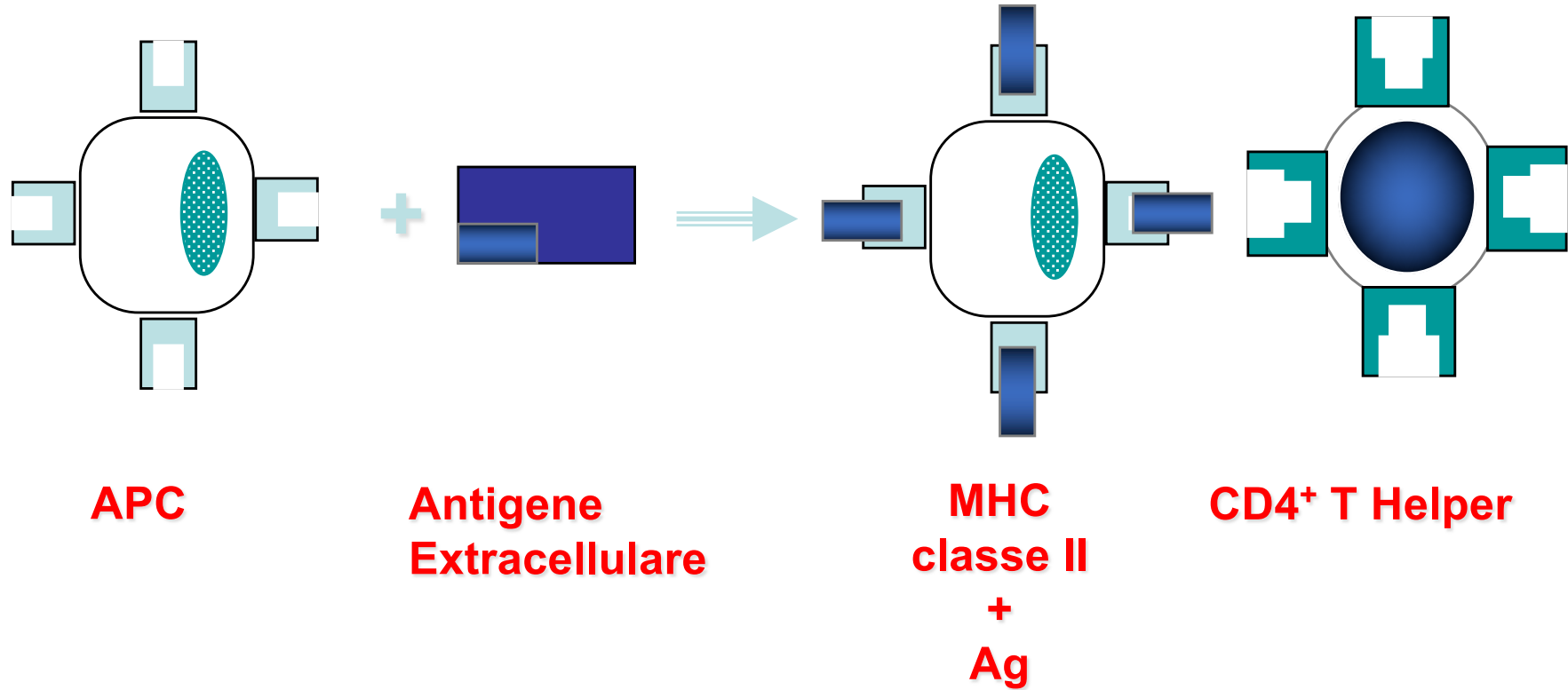
- Nell' uomo, espressa su tutte le cellule nucleate
- Lega antigeni **endogeni** (proteine virali)
- Su APC => MHC di classe I + Ag <-> CD8⁺ citotossici (CTLs).

- **Classe II**

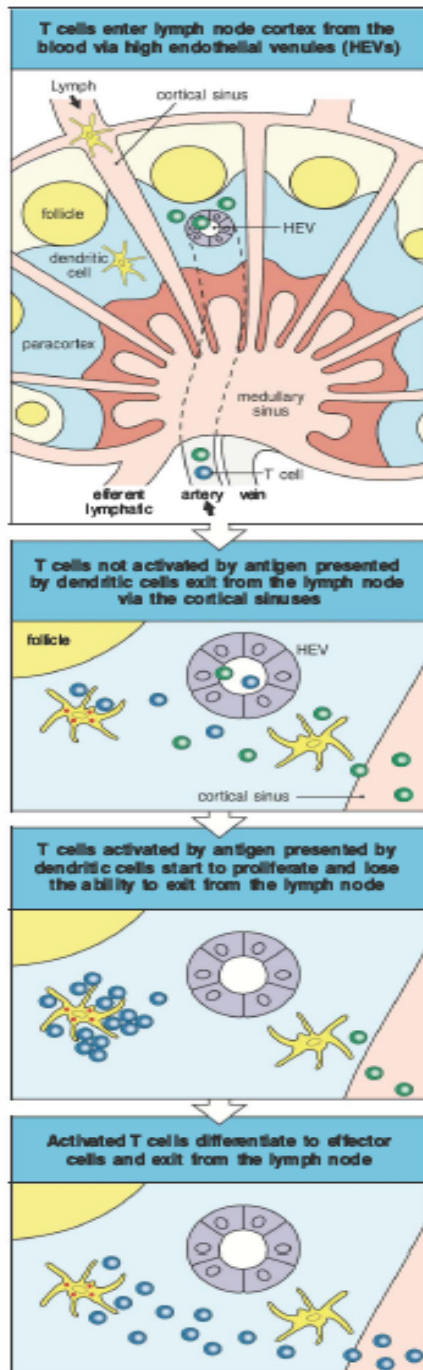
- Espressa solo sulle cellule APC
- Lega antigeni **extracellulari** (proteine batteriche)
- Su APC => MHC di classe II + Ag <-> CD4⁺ Helper (Th1 e Th2)

<https://www.youtube.com/watch?v=gn-Q9r7app8>

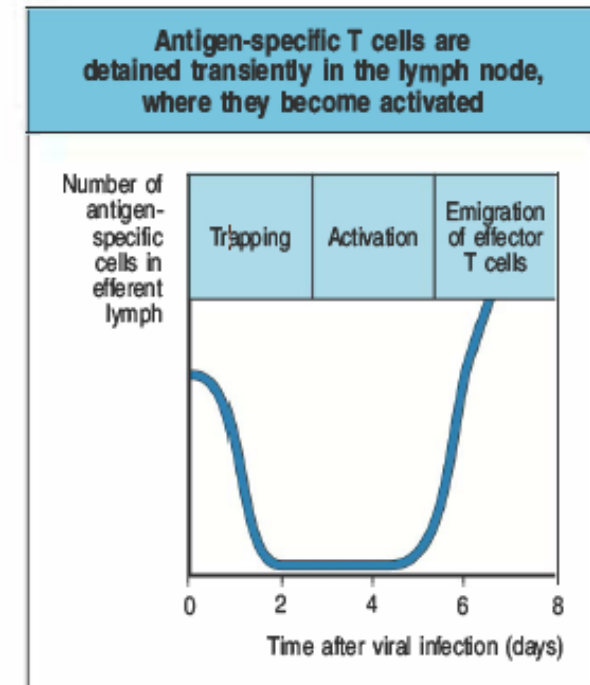
Cooperazione cellulare nella presentazione dell' antigene



Incontro delle cellule T naïve con l'antigene avviene negli organi linfatici periferici

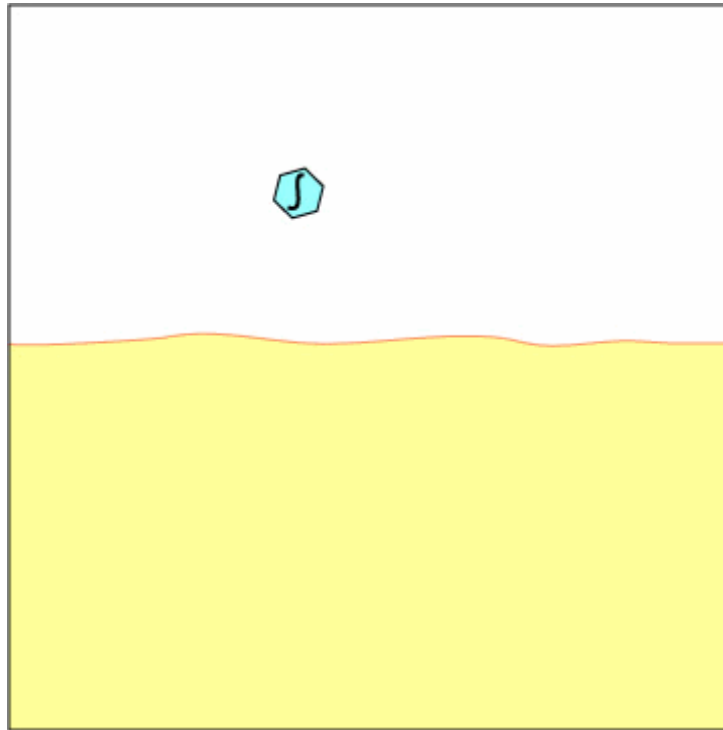


- Le cellule T naïve ricircolano attraverso gli organi linfoidi periferici.
- L'ingresso negli organi periferici (linfonodi, ecc.) è mediato da chemochine specifiche;
- Le cellule T che non incontrano l'antigene specifico lasciano il linfonodo attraverso vasi linfatici e ritornano alla circolazione;
- Quelle che hanno incontrato l'antigene specifico (presentato da APC) non sono in grado di lasciare il linfonodo ma proliferano e differenziano in linfociti T effettori;
- Dopo diversi giorni, i linfociti T effettori riesprimono recettori richiesti per la fuoriuscita dal linfonodo e rientrano in circolo in gran numero per avviarsi verso il sito di infezione

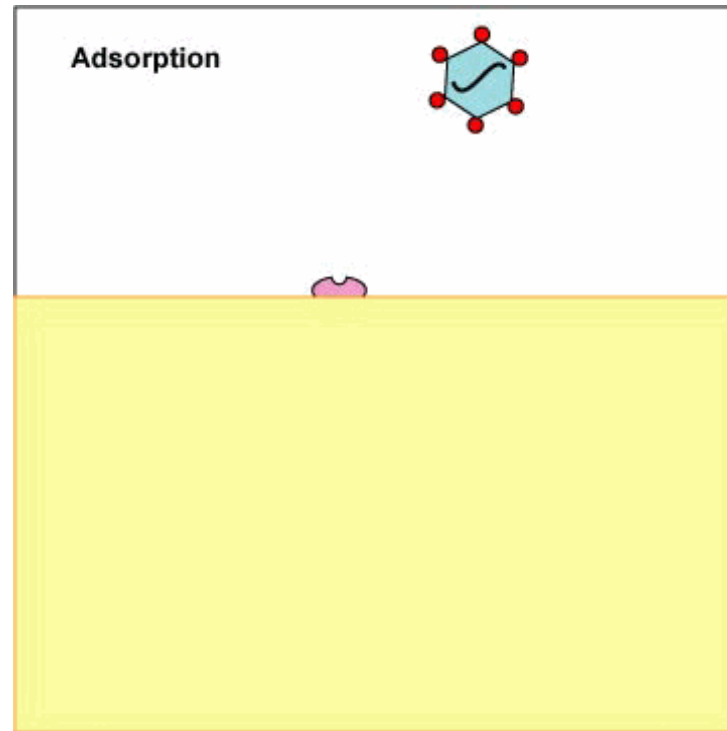


Tutte le cellule T naïve specifiche per un particolare antigene possono essere intrappolate in un singolo linfonodo in 2 giorni dall'infezione

Presentazione dell' antigene via MHC II



Presentazione dell' antigene via MHC I



Linfociti T e T cell receptor (TcR)

Linfociti B & B cell Receptor (BcR)

- TcR= **recettore per l' Ag del Linfocita T**
- **Interagisce con il complesso HLA-Ag**
- BcR= **immunoglobuline di membrana (IgM & IgD)**
- **Il BcR ha la stessa specificità per l' Ag delle immunoglobuline che verranno secrete**
- **Contatto con l' antigene attiva parzialmente i linfociti B**

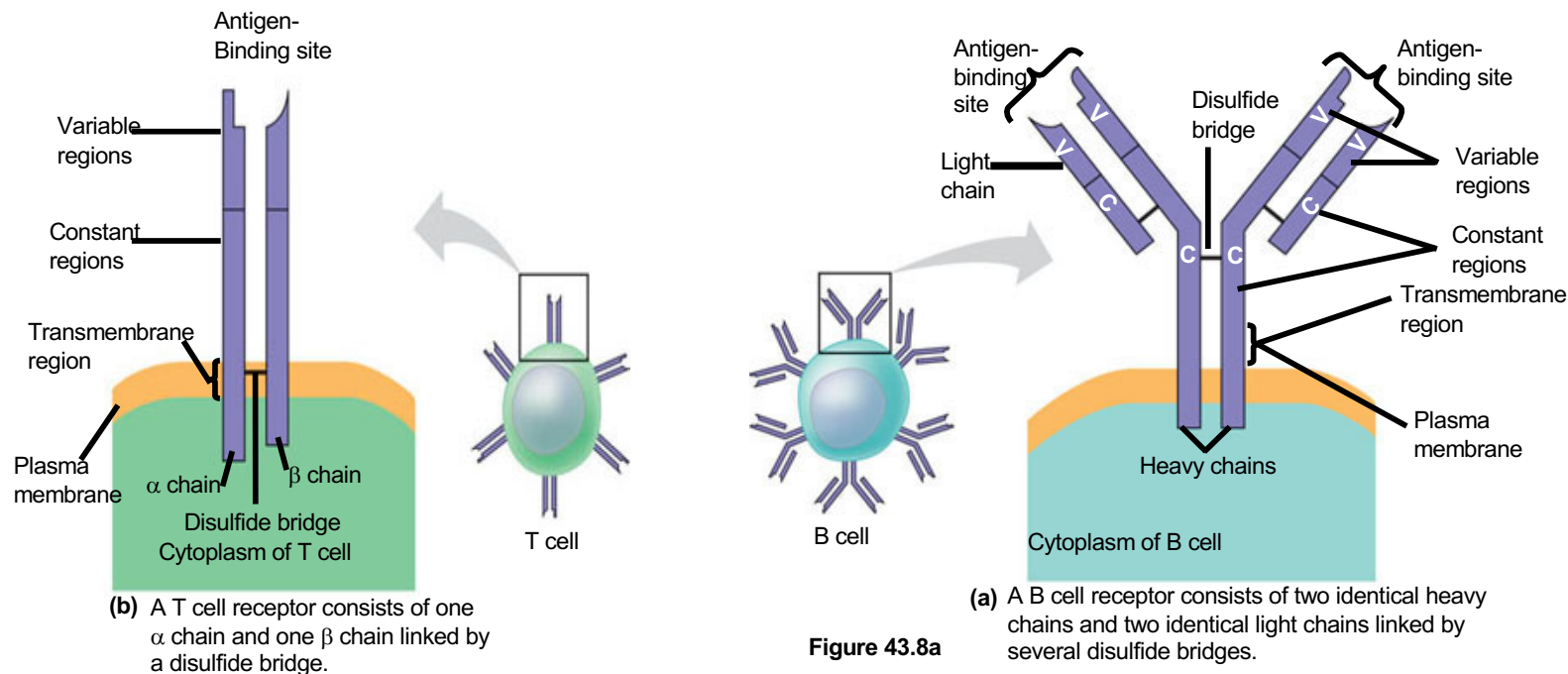


Figure 43.8a

Antigen-Presenting Cells

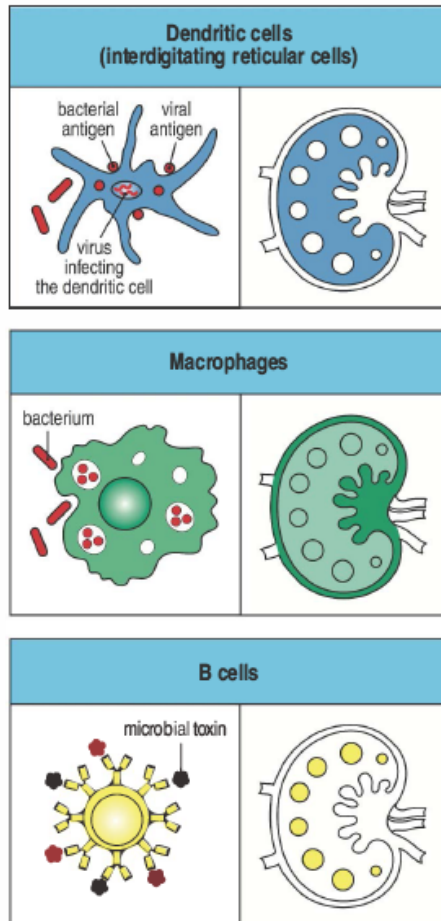
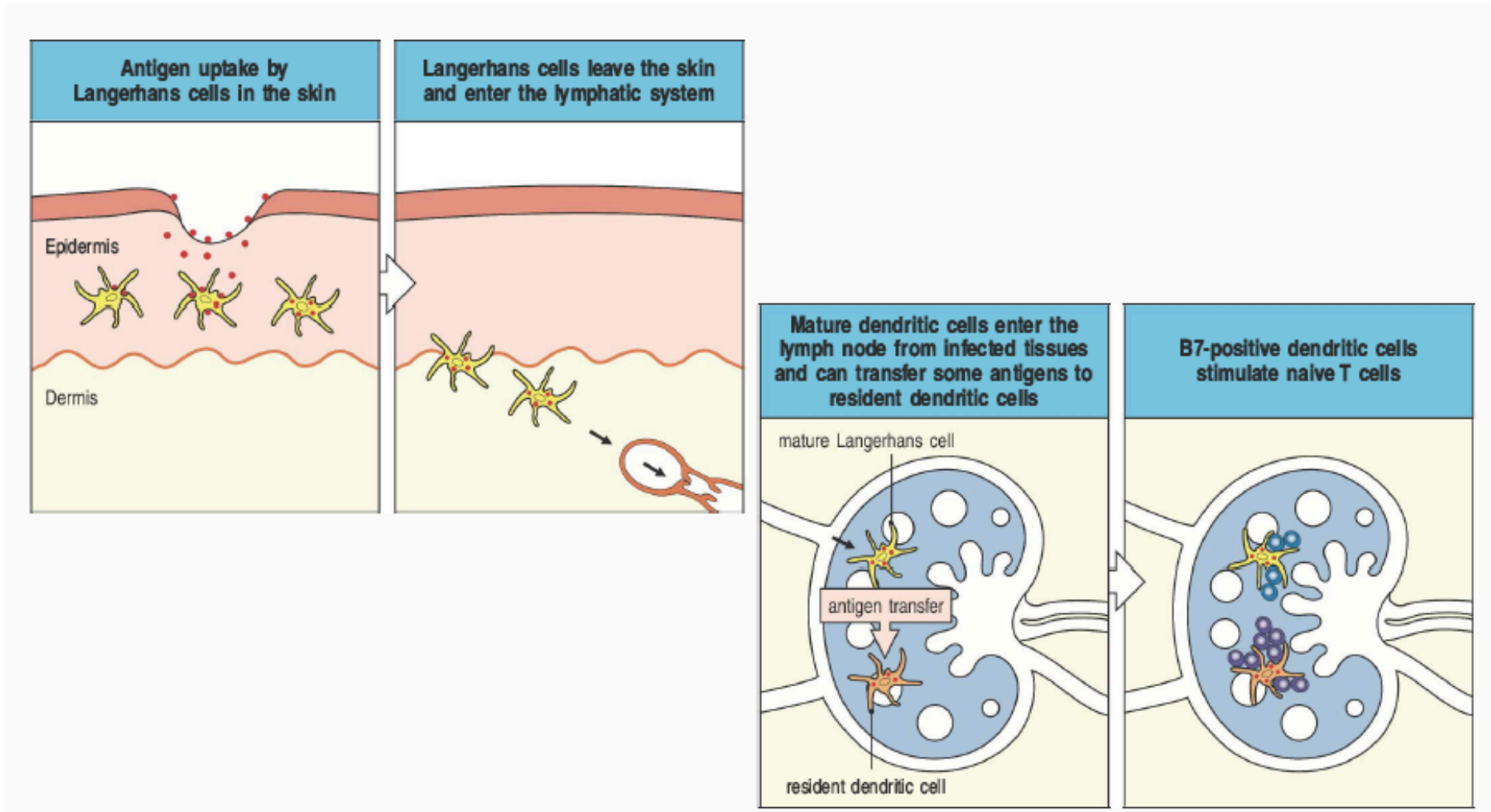


Fig. 9.16 The properties of the various antigen-presenting cells. Dendritic cells, macrophages, and B cells are the main cell types involved in the presentation of foreign antigens to T cells. These cells vary in their means of antigen uptake, MHC class II expression, co-stimulator expression, the type of antigen they present effectively, their locations in the body, and their surface adhesion molecules (not shown). Antigen presentation by dendritic cells is primarily involved in activating naive T cells for expansion and differentiation. Macrophages and B cells present antigen primarily to receive specific help from effector T cells in the form of cytokines or surface molecules.

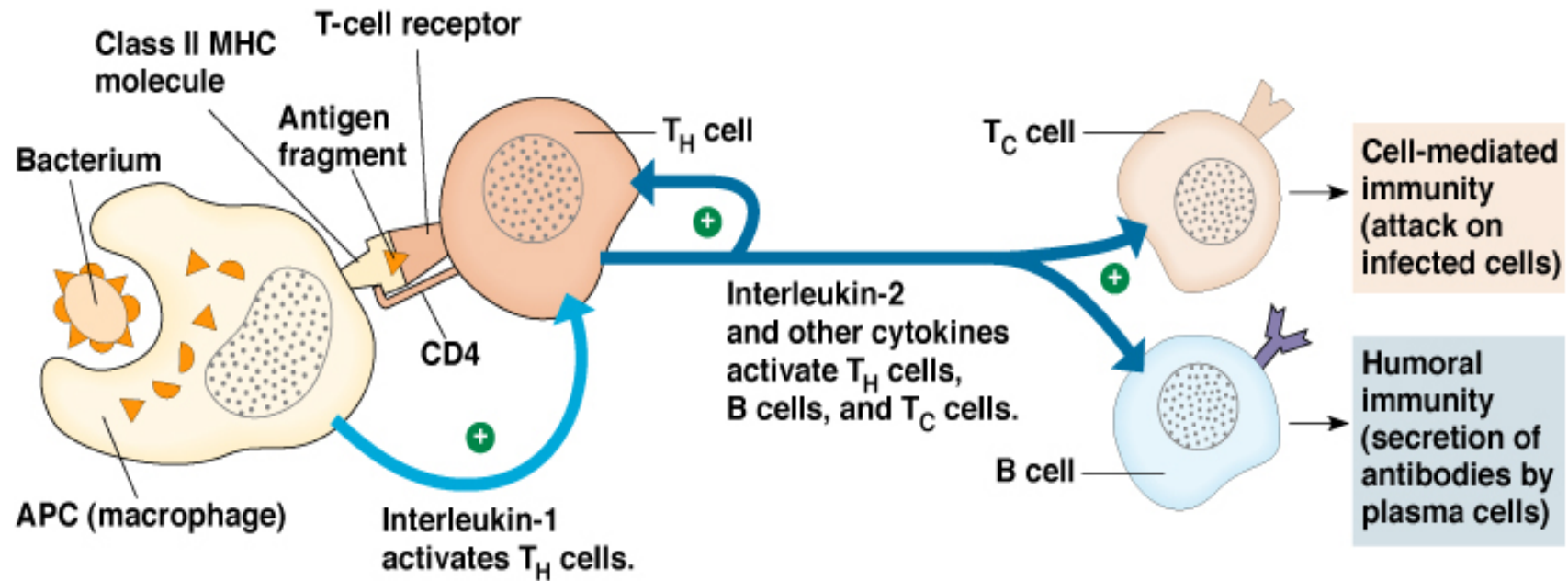
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells	+++ Macropinocytosis +++ Phagocytosis	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on immature dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulation delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood
Effect	Results in activation of naive T cells	Results in activation of macrophages	Results in delivery of help to B cell

Distribuzione delle APC nei linfonodi

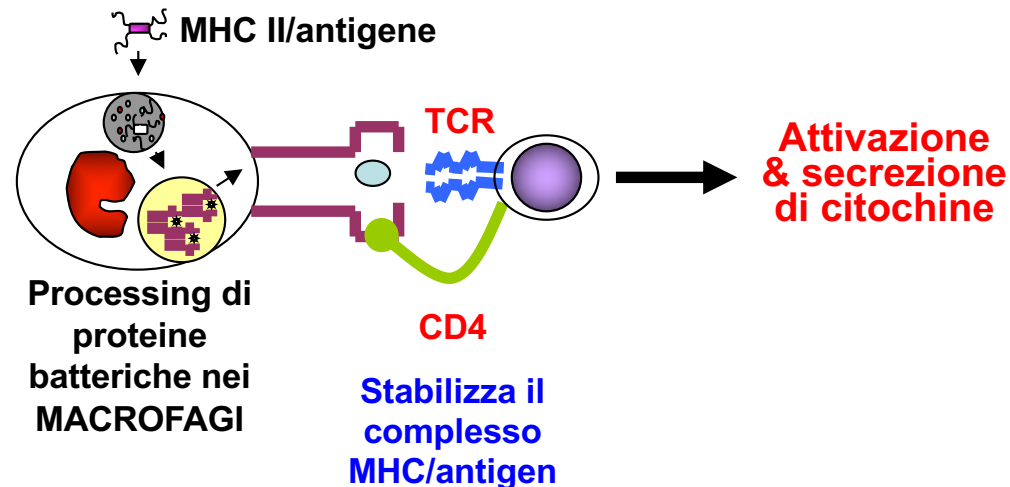
Incontro con l'antigene e modalità di attivazione dei linfociti T da parte delle cellule dendritiche (Es: cute)



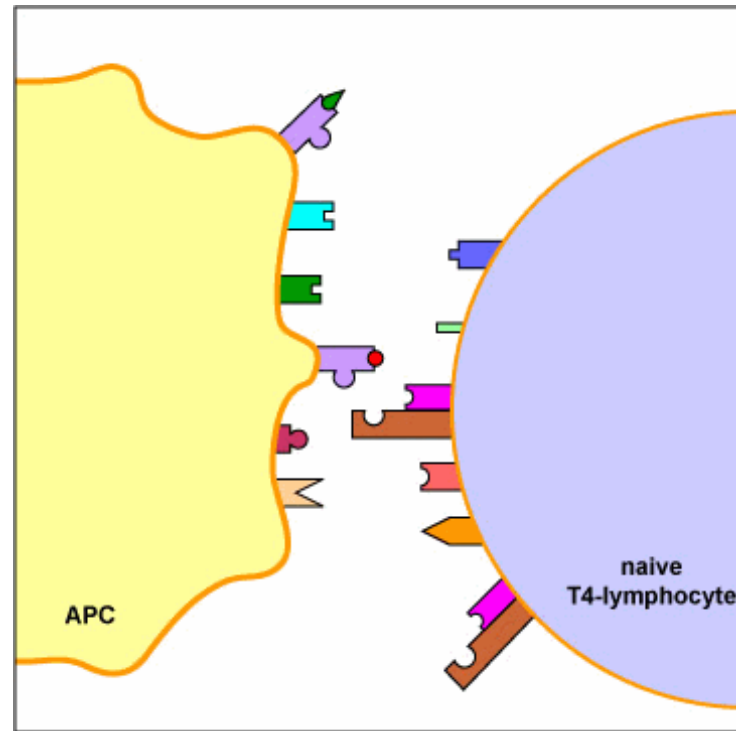
Presentazione dell' antigene ai linfociti Th



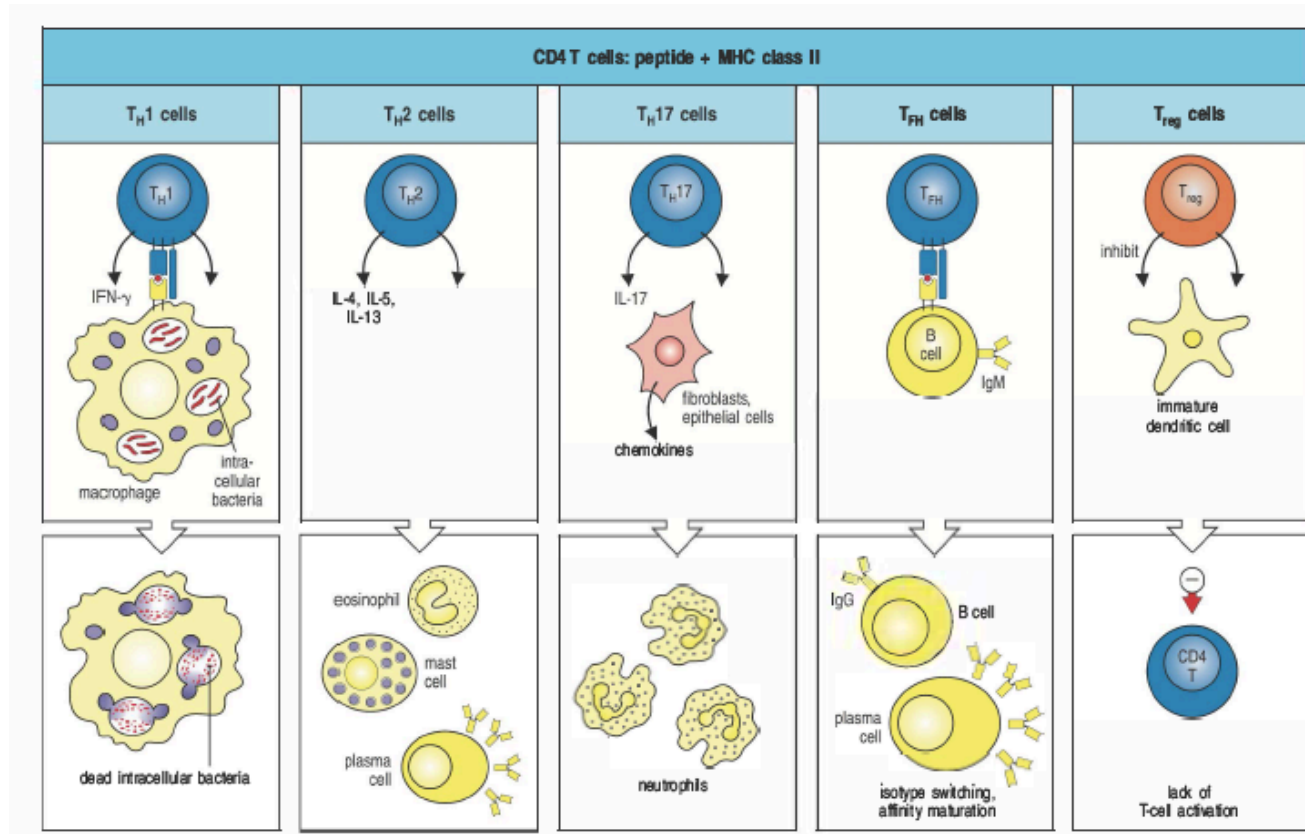
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



Presentazione dell' antigene ai linfociti T



Le cellule T CD4+ differenziano in diversi tipi di effettori funzionali

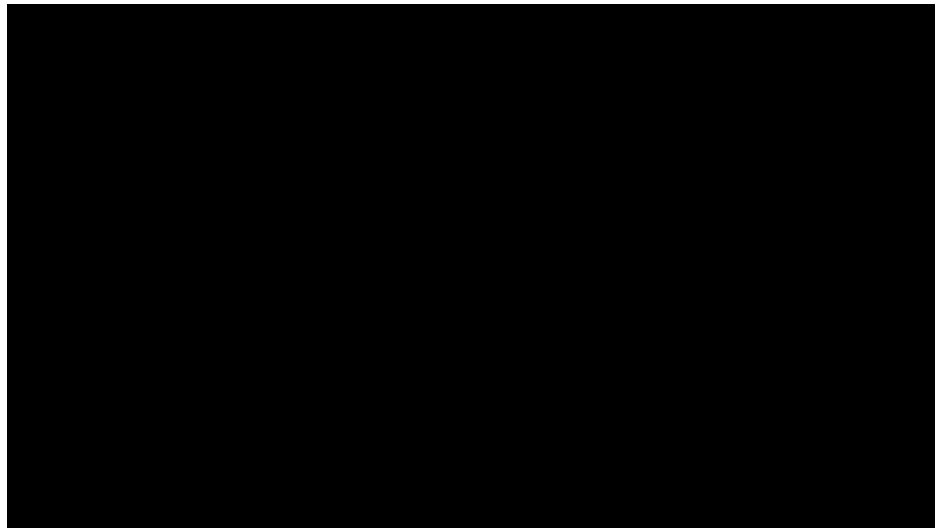


- **TH1:** attivano macrofagi potenziando la loro attività di killing di microrganismi intracellulari
- **TH2:** attivano eosinofili, basofili e mast cells, promuovendo l'azione barriera delle mucose
- **TH17:** stimolano gli epiteli a produrre citochine che reclutano I neutrofilo a siti di infezione
- **TFH:** localizzate nei follicoli (cellule B) contribuiscono alla maturazione ed attivazione delle cellule B
- **Treg:** sono dei soppressori della attivazione delle cellule T mediante vari meccanismi

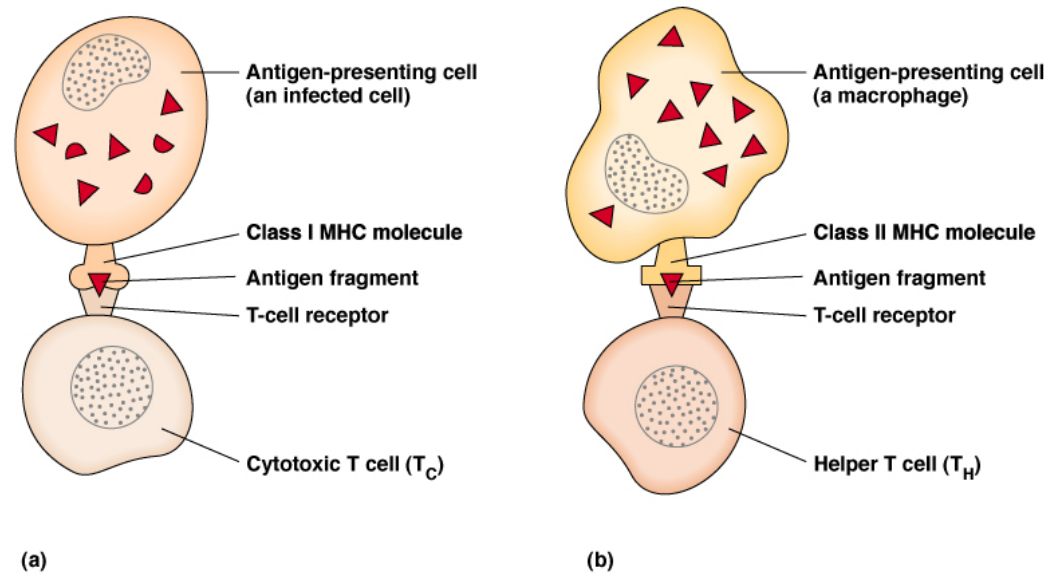
Funzioni effettrici dei Linfociti T sono determinate dai tipi di molecole effettrici prodotte

CD8 T cells: peptide + MHC class I		CD4 T cells: peptide + MHC class II							
Cytotoxic (killer) T cells		T _H 1 cells		T _H 2 cells		T _H 17 cells		T _{reg} cells	
Cytotoxic effector molecules	Others	Macrophage-activating effector molecules	Others	Barrier immunity activating effector molecules	Others	Neutrophil recruitment	Others	Suppressive cytokines	Others
Perforin Granzymes Granulysin Fas ligand	IFN- γ LT- α TNF- α	IFN- γ GM-CSF TNF- α CD40 ligand Fas ligand	IL-3 LT- α CXCL2 (GRO β)	IL-4 IL-5 IL-13 CD40 ligand	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF- β CCL11 (eotaxin) CCL17 (TARC)	IL-17A IL-17F IL-6	TNF CXCL1 (GRO α)	IL-10 TGF- β	GM-CSF

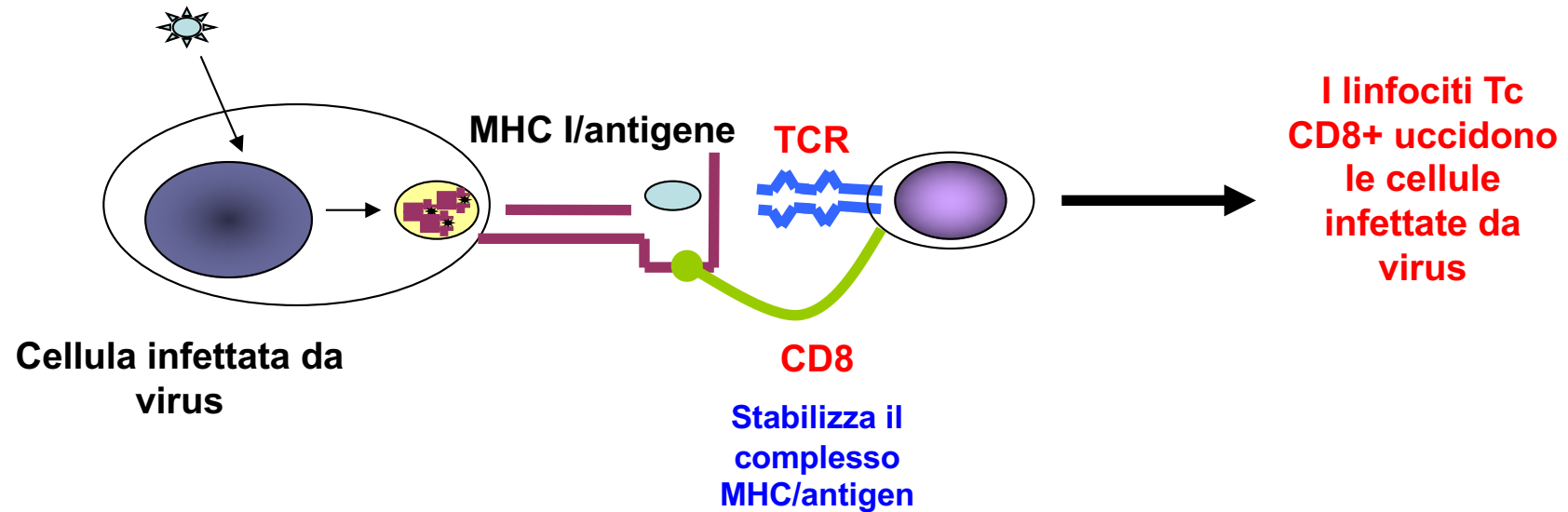
<https://youtu.be/6DxcrObJJRg>



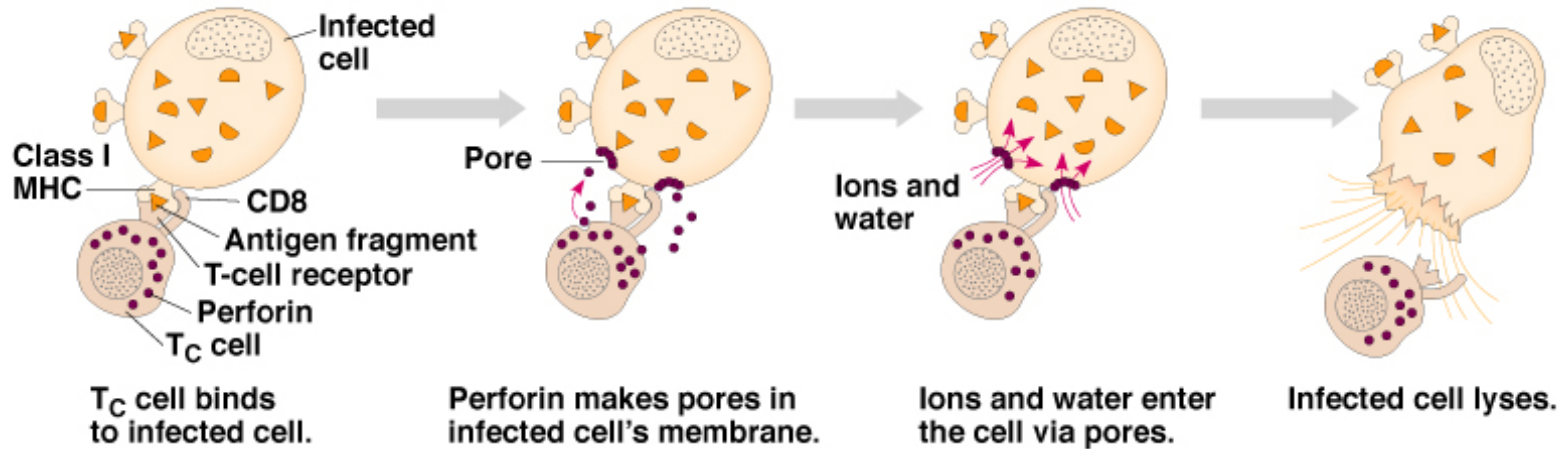
Presentazione antigene ai linfociti Th e Tc



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

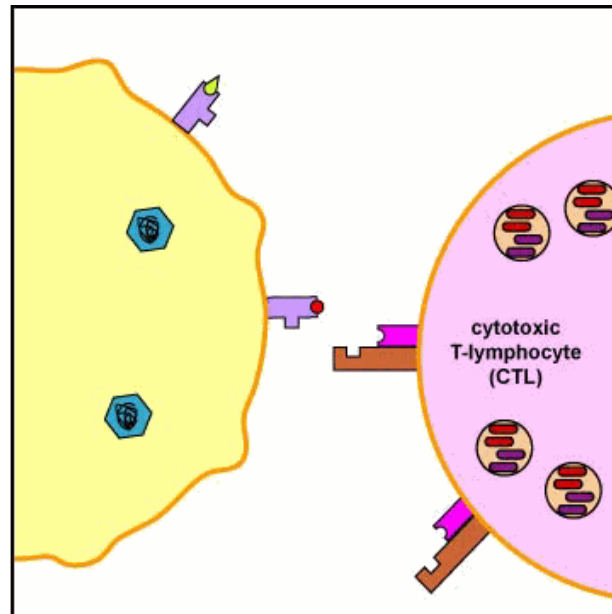


Attività dei CTL contro le cellule che esprimono gli antigeni (immunità cellulo-mediata)



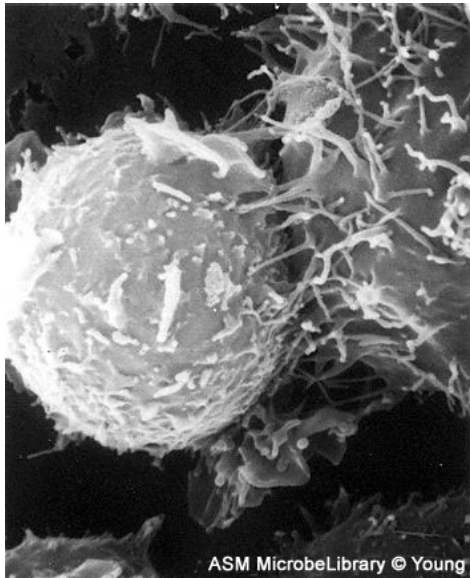
(a)

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



Video su attività citocida dei Linfociti Tc

1

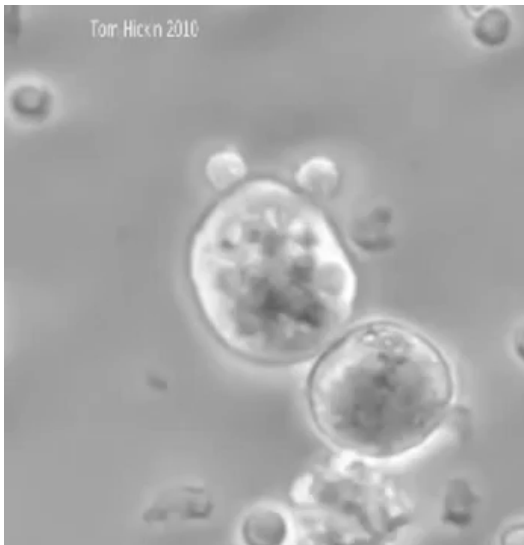


<https://youtu.be/KgHtjXlgsM>

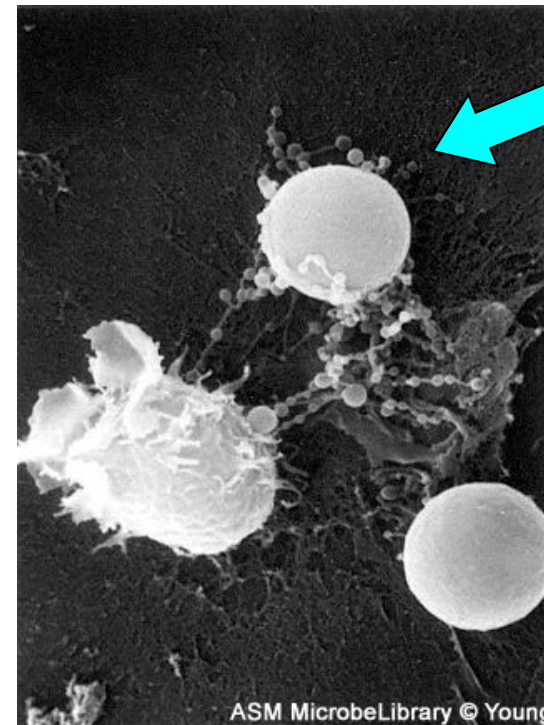
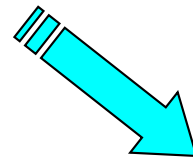


3

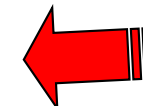
https://youtu.be/IDvUBz_zQsc



Linfocita Tc

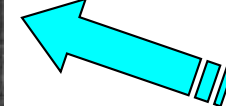


Cellule tumorale
viva

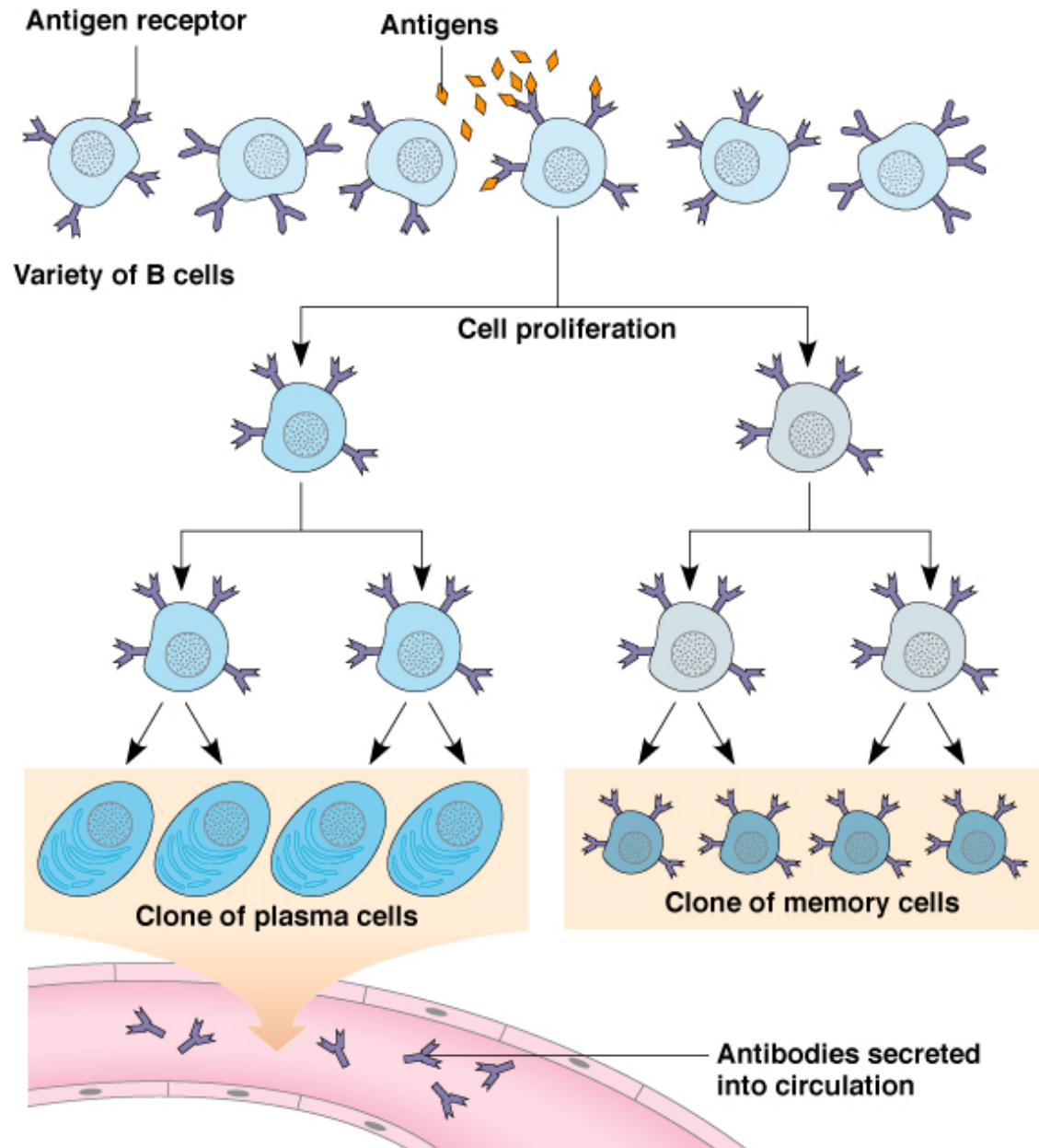


Cellule tumorale
morta

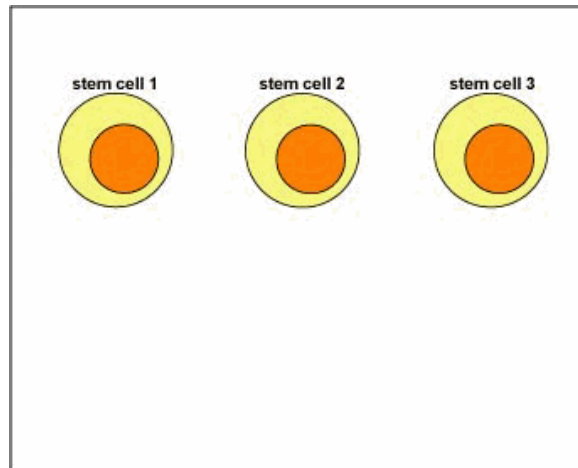
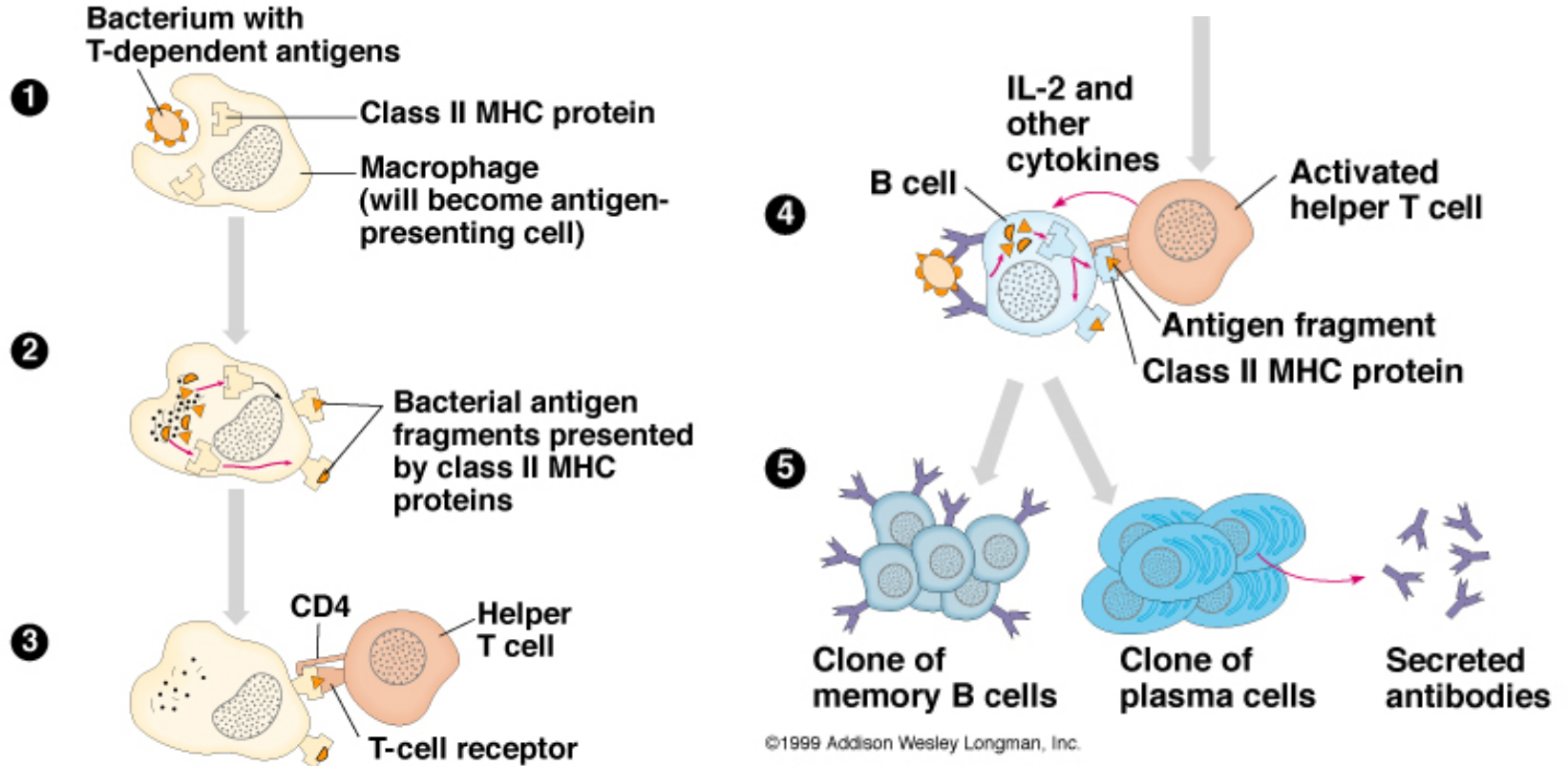
Cellule tumorale
viva



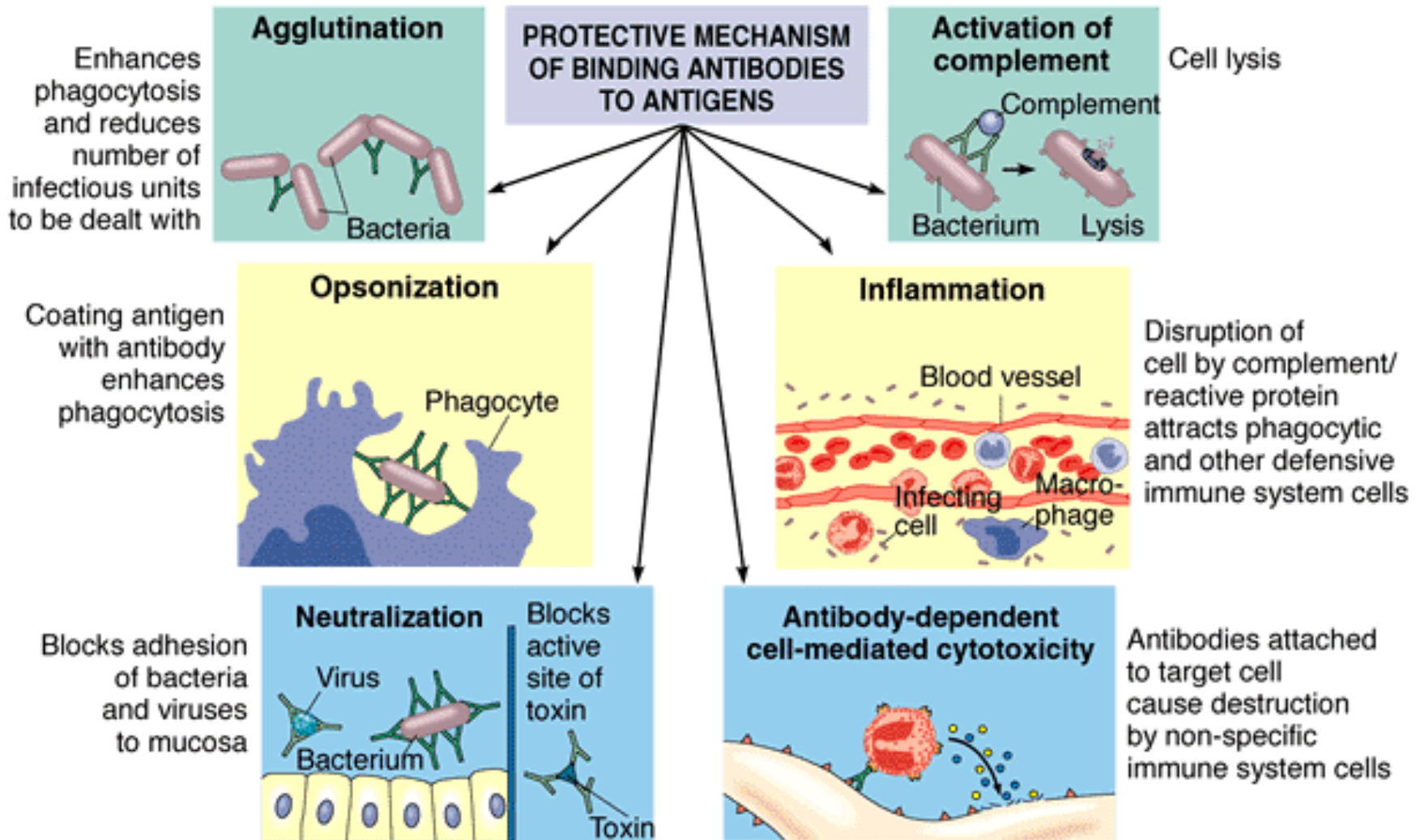
**Linfociti B attivati
producono
immunoglobuline**



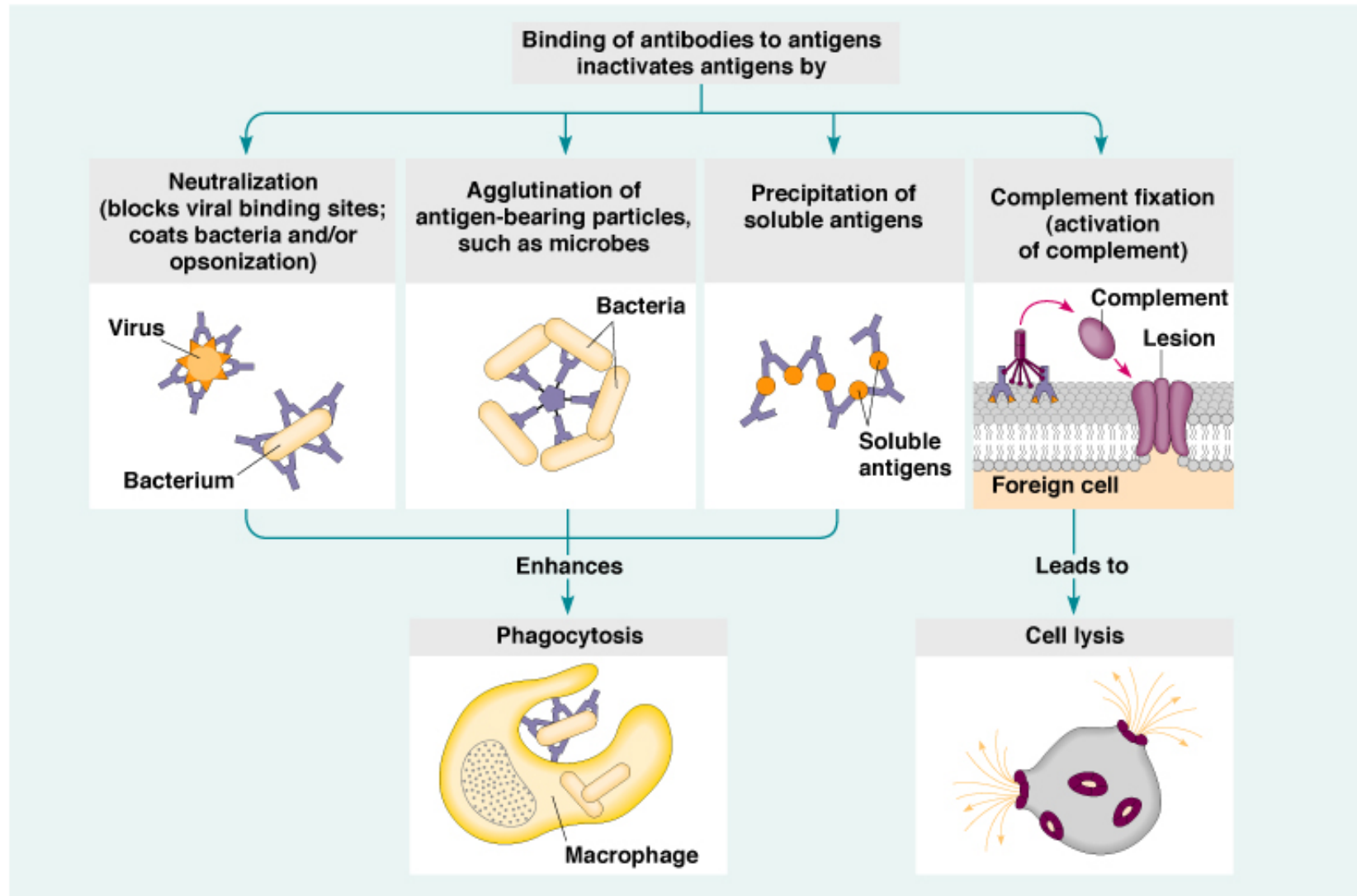
Attivazione dei linfociti B



Conseguenze del legame Antigene-Anticorpo

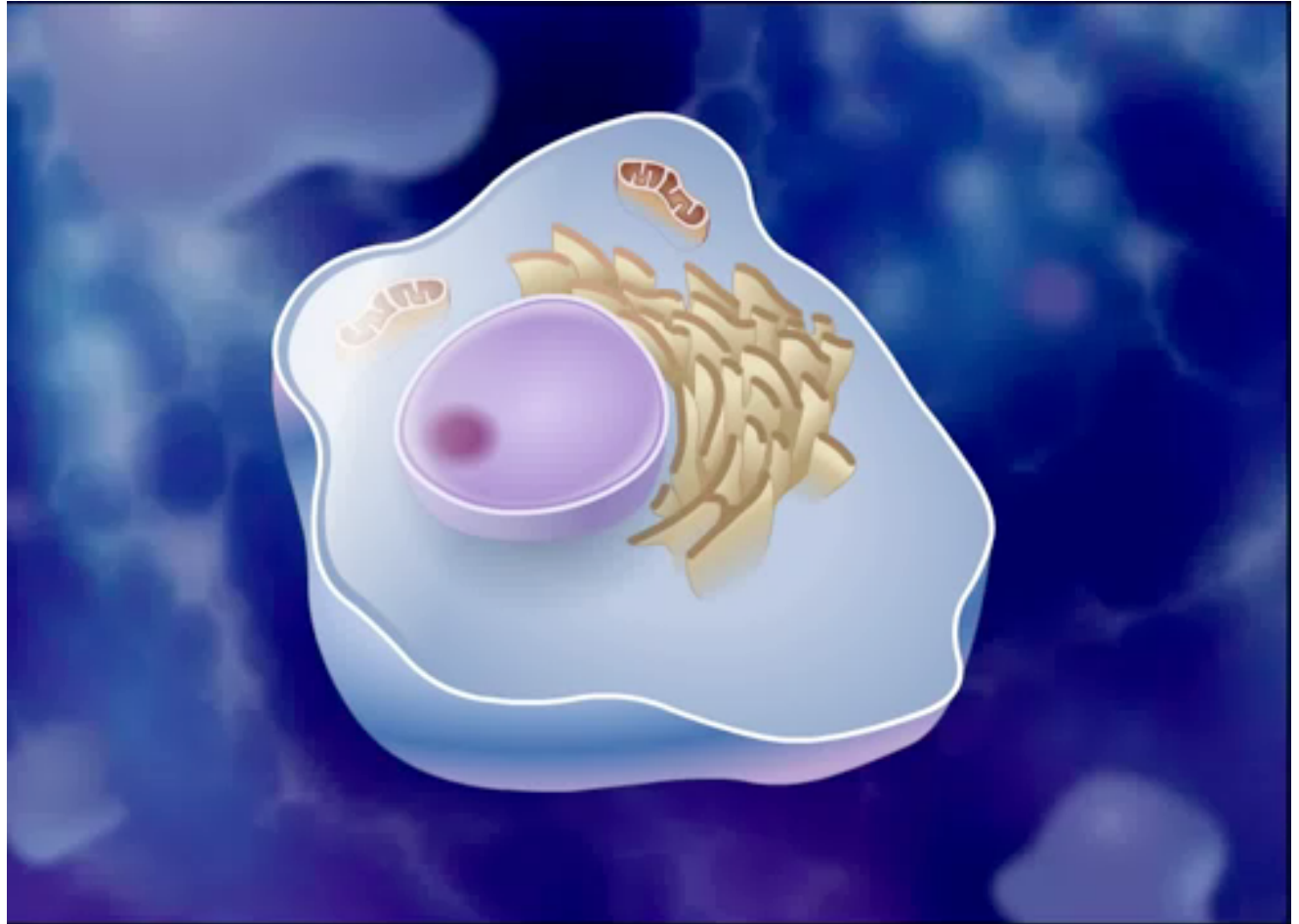


Conseguenze del legame Antigene-Anticorpo (immunità umorale)



Meccanismi effettori

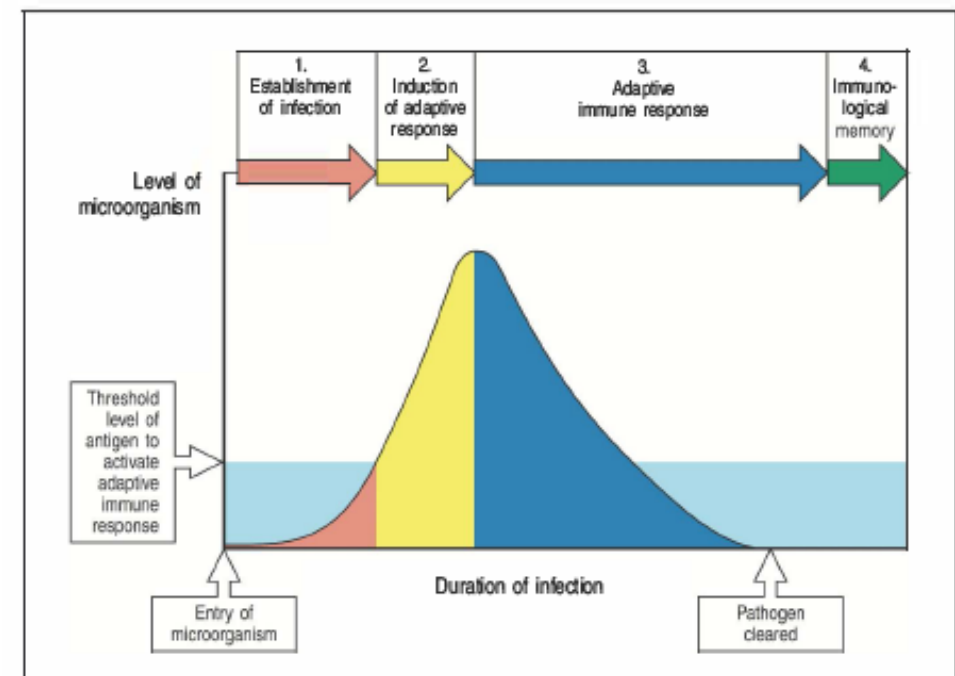
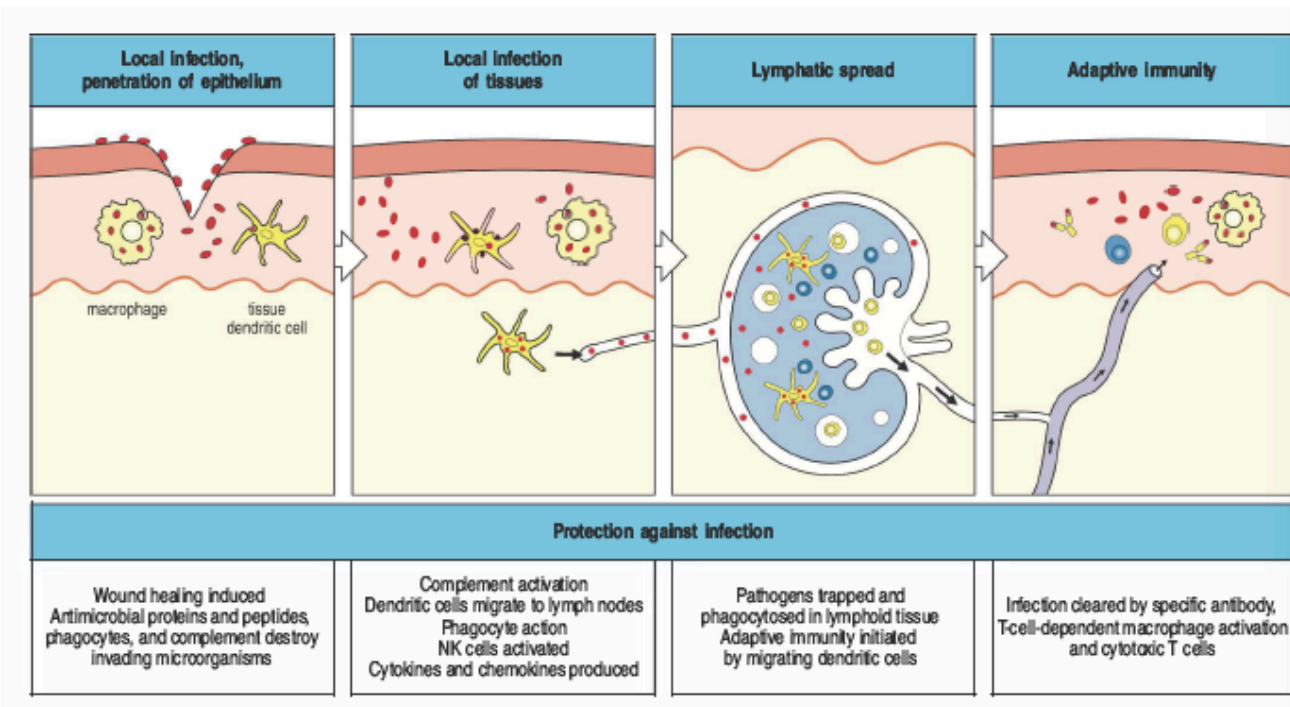
- Meccanismi usati dal sistema immune per eliminare gli agenti patogeni
- **Immunità cellulo-mediata**
 - Linfociti T citotossici
 - Natural killer cells
- **Immunità umorale (anticorpi)**
 - Neutralizzazione
 - Opsonizzazione
 - Attivazione del Complemento
 - Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)



Risposta immune contro gli agenti patogeni

	Cell-mediated immunity		Humoral immunity
Typical pathogens	Vaccinia virus Influenza virus Rabies virus <i>Listeria</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Clostridium tetani</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Polio virus <i>Pneumocystis carinii</i>
Location	Cytosol	Macrophage vesicles	Extracellular fluid
Effector T cell	Cytotoxic CD8 T cell	T _H 1 cell	T _H 1/T _H 2 cell
Antigen recognition	Peptide:MHC class I on infected cell	Peptide:MHC class II on infected macrophage	Peptide:MHC class II on specific B cell
Effector action	Killing of infected cell	Activation of infected macrophages	Activation of specific B cell to make antibody

Stadi dell' infezione & della risposta immune



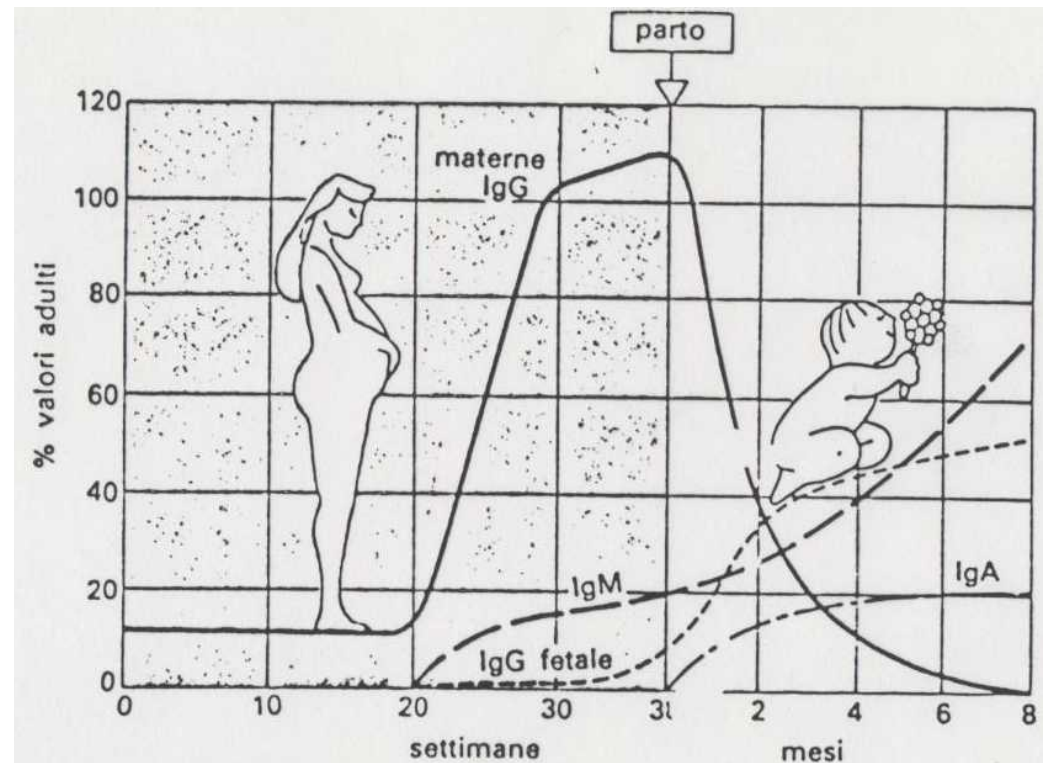
Caratteristiche principali delle risposte immunitarie specifiche

SPECIFICITÀ : ogni linfocita presenta, sulla sua superficie, un recettore che riconosce un solo epitopo o determinante dell' antigene (per epitopo o determinante si intende la porzione, proteica o polisaccaridica, dell' antigene riconosciuta dall' anticorpo)

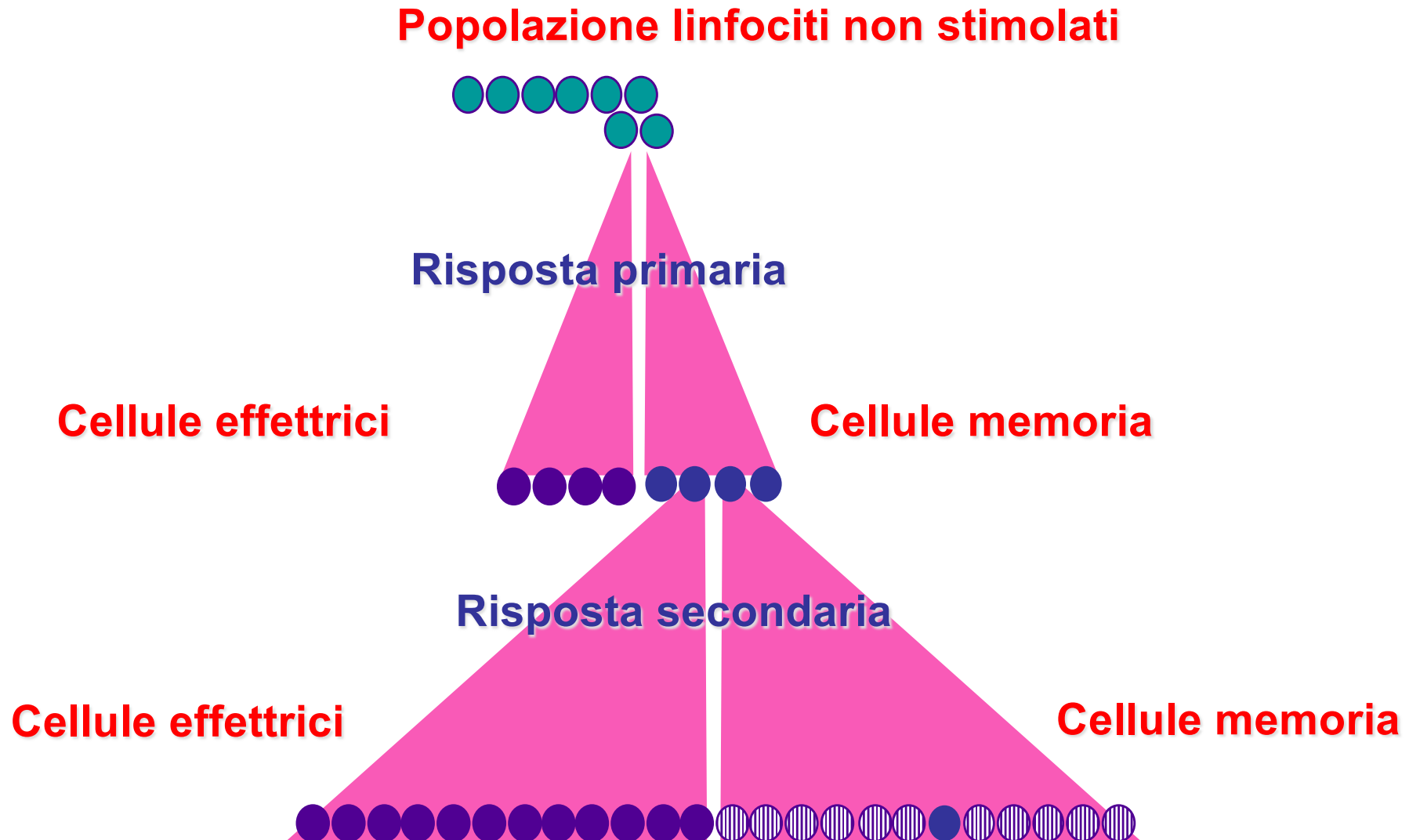
MEMORIA : il sistema immunitario risponde ad un particolare antigene estraneo in maniera più efficace quando è già entrato in contatto con tale antigene una prima volta. Le risposte immunitarie secondarie sono più rapide e più intense.

L'immunità matura in 3-5 anni

- ✓ L'immunità innata (neutrofili, monociti e complemento) è efficiente già poche ore dopo la nascita
- ✓ L'immunità adattativa si sviluppa più lentamente
- ✓ Nei primi mesi ed anni di vita i linfociti B sono presenti in numero normale ma sono immaturi e producono solo IgM, funzionalmente poco efficienti
- ✓ IgG materne passate attraverso la placenta nelle ultime 6-9 settimane di gravidanza persistono per qualche mese
- ✓ Il neonato produce proprie IgG "protettive" entro il primo anno di vita
- ✓ Le IgG dirette verso germi capsulati (Pneumococchi, Meningococchi ed Haemophilus influenzae) matura entro il 3 anno di vita
- ✓ Le IgA secretorie appaiono verso il 3 mese e raggiungono i livelli dell'adulto solo verso i 5-6 anni
- ✓ Il numero totale di linfociti T circolanti alla nascita è simile a quello degli adulti ma sono meno attivi
- ✓ L'attività dei CTL è ridotta del 60% rispetto all'adulto
- ✓ L'attività dei NK dal 15-40% alla nascita raggiunge valori paragonabili a quelli dell'adulto solo verso i 4-5 anni

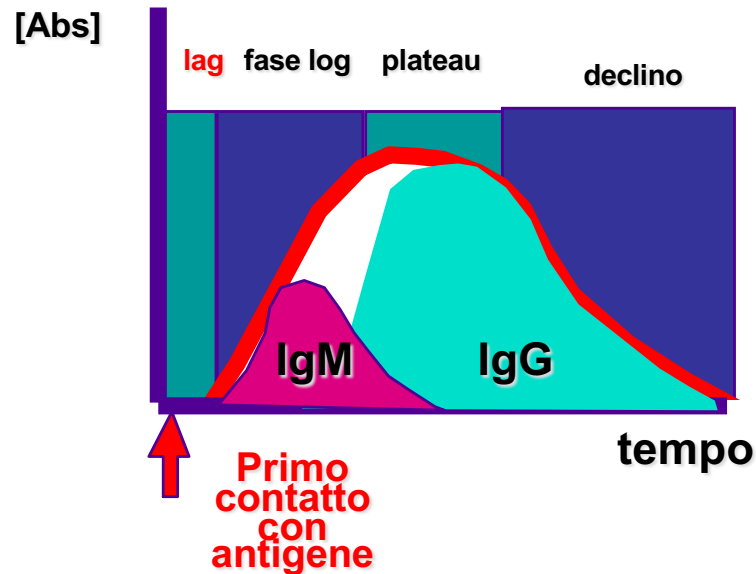
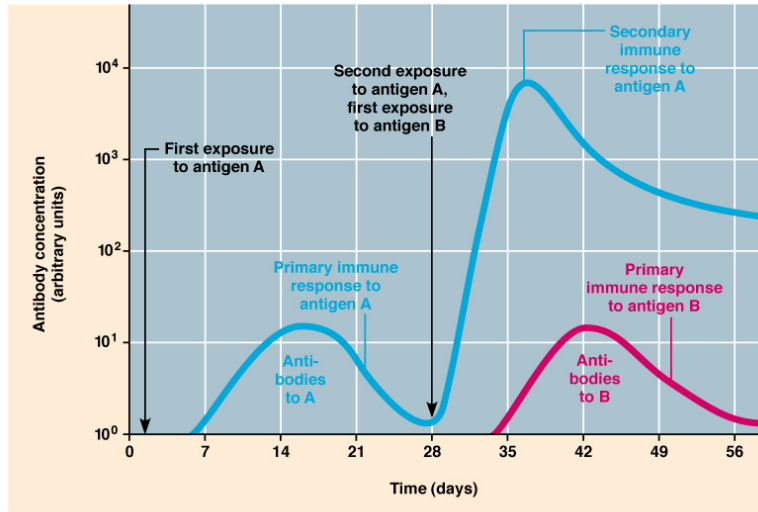


Espansione clonale e cellule memoria

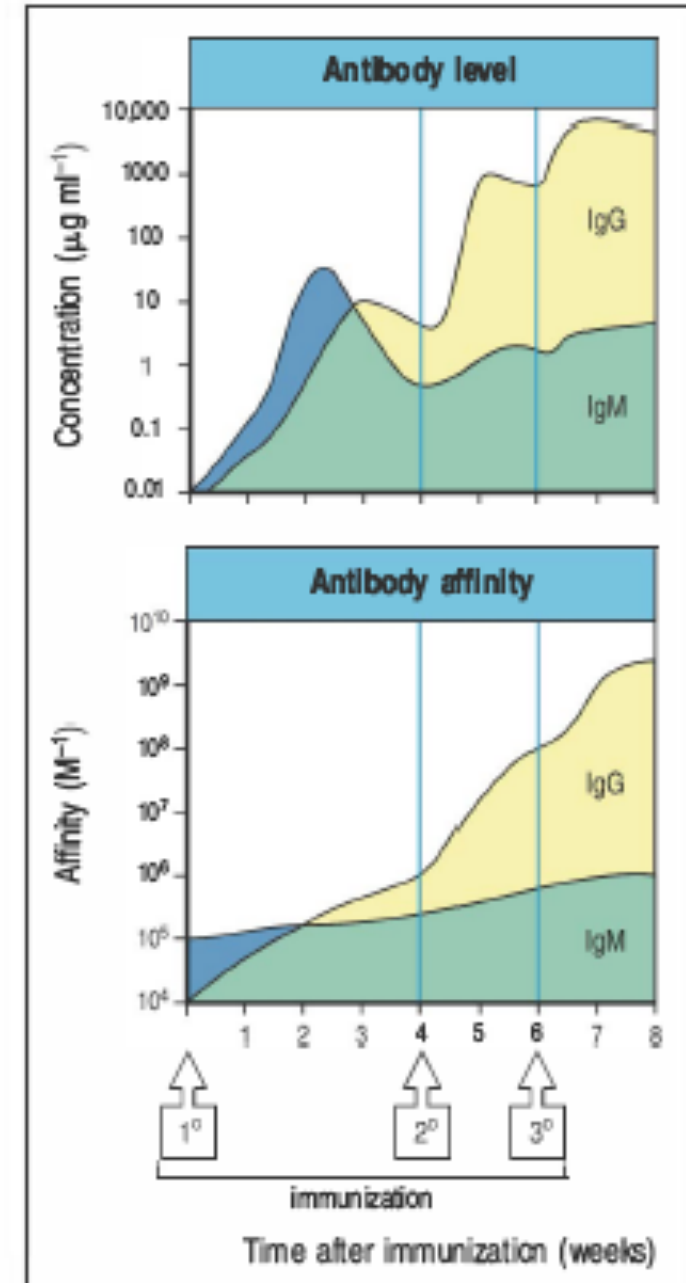


- **PRIMO CONTATTO -> R.I. PRIMARIA**

- FASE di Latenza (1-2 settimane)
- FASE Logaritmica (IgM e IgG)
- FASE Stazionaria (IgG)
- FASE di Declino

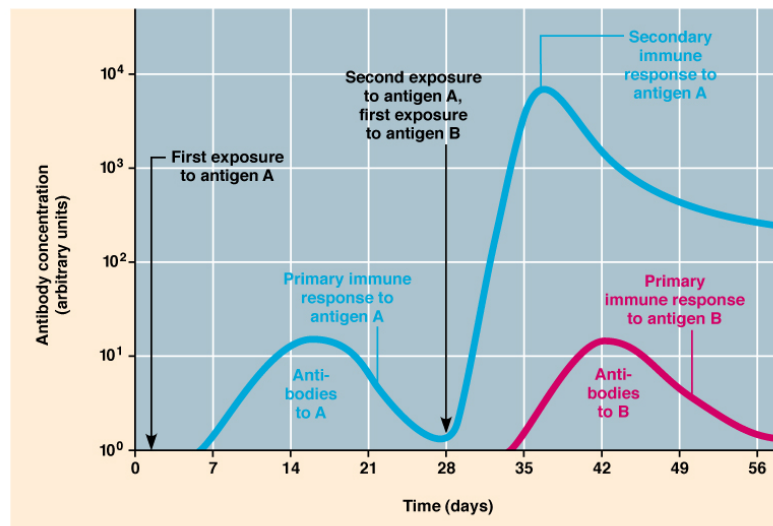


Risposta immune primaria

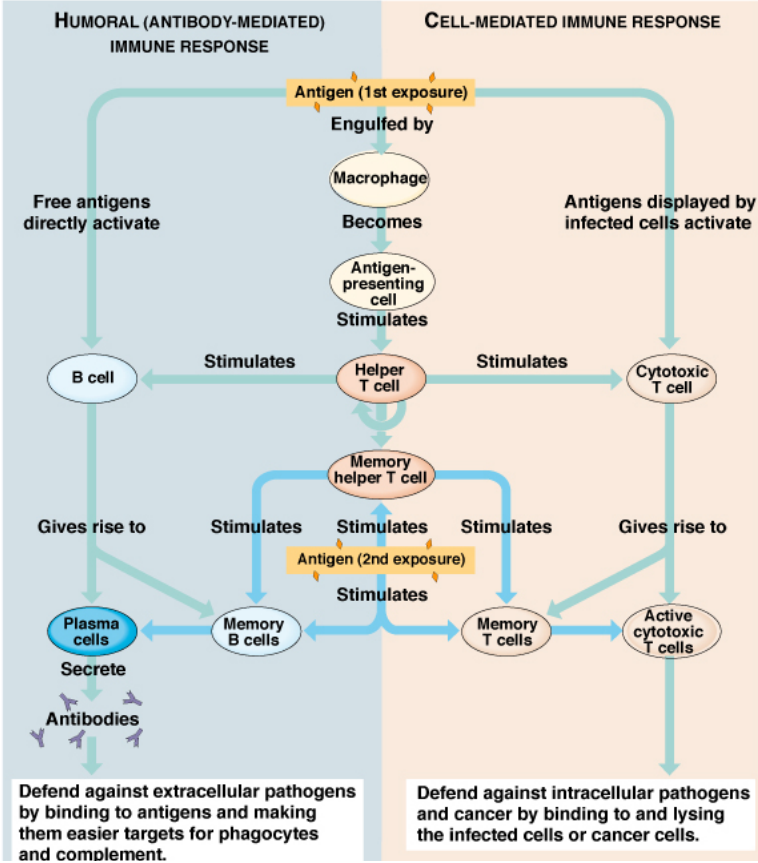


Risposta immunitaria secondaria

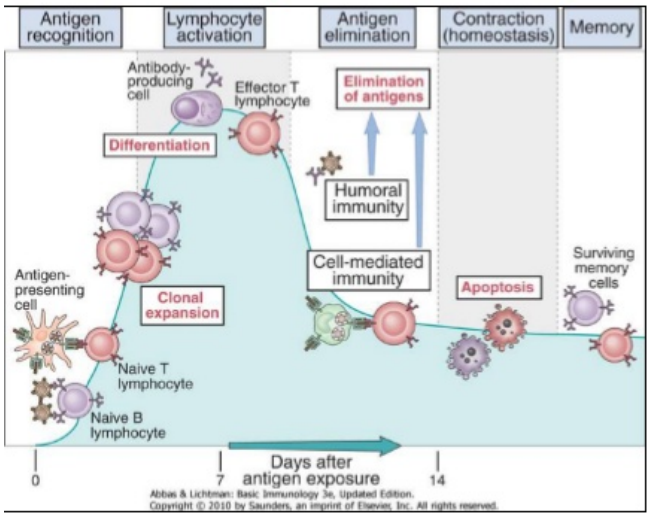
- Susseguente all'esposizione allo stesso antigene che ha evocato una precedente risposta primaria
- Dipende dalla presenza di cellule memoria che si differenziano rapidamente in plasmacellule
- E' più rapida (Time course più rapido)
- E' intensa della primaria (Titolo anticorpale >)
- E' già avvenuta la commutazione di classe Ab (Classe anticorpale)
- Miglioramento dell'affinità anticorpale per l'antigene



Sommario della risposta immunitaria



Phases of adaptive immune responses

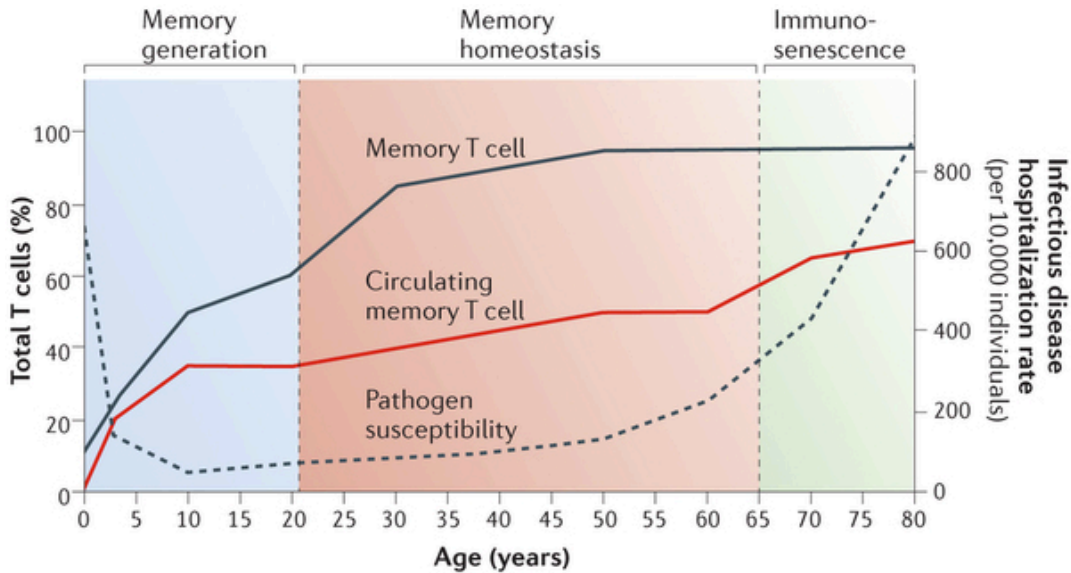


- peripheral lymphoid organs contain a mixture of B and T cells in at least three stages of differentiation:

- **naive cells** that have matured, left the bone marrow or thymus, have entered the lymphatic system, but that have yet to encounter their cognate antigen,

- **effector cells** that have been activated by their cognate antigen, and are actively involved in eliminating a pathogen.

- memory cells – the long-lived survivors of past infections



Risposta immunitaria verso BATTERI

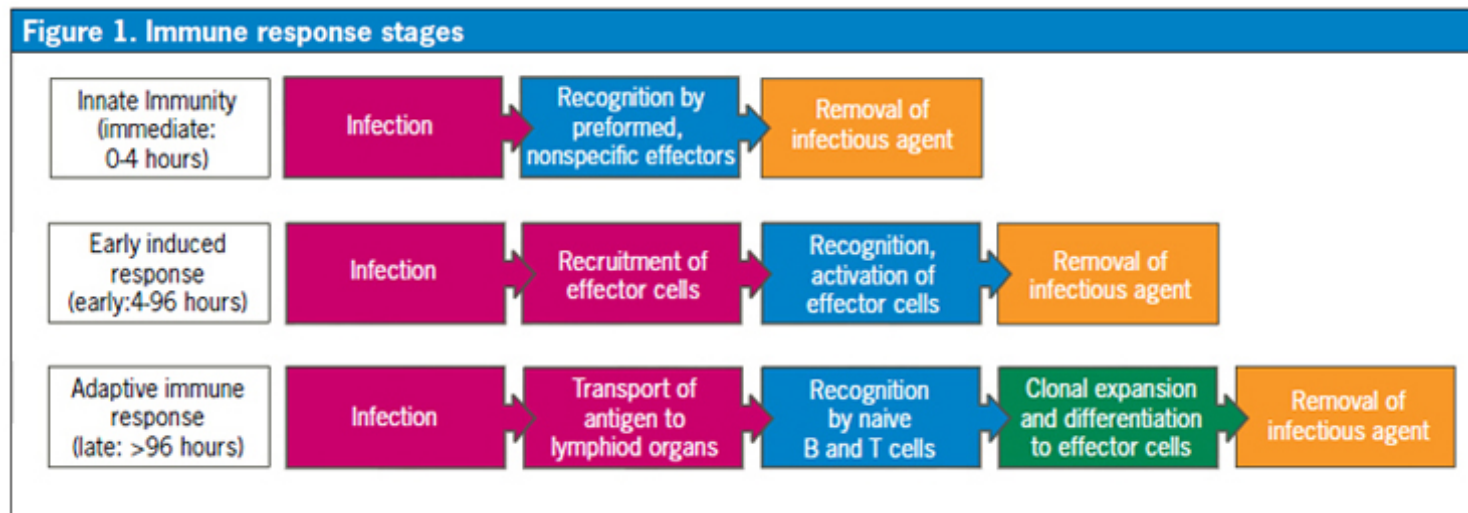
I **MECCANISMI DI DIFESA** che l'ospite adotta nei confronti di una specie batterica sono correlati alla sua struttura, in particolare alla sua parete cellulare ed al modo con cui attua la sua patogenicità.

Batteri Extracellulari:

- **immunità innata: barriere chimico/fisiche; Complemento (via alternativa); Neutrofili; Macrofagi**
- **immunità specifica: risposta umorale (linfociti B), ADCC, attivazione di macrofagi da parte di citochine di tipo Th1 (IFN-gamma), Complemento (via classica)**

Batteri Intracellulari:

- **immunità innata: barriere chimico/fisiche; macrofagi, NK**
- **immunità specifica: risposte DTH (linfociti T, in particolare Th1 + macrofagi) e linfociti T citotossici (CTL)**



Risposta immunitaria verso VIRUS

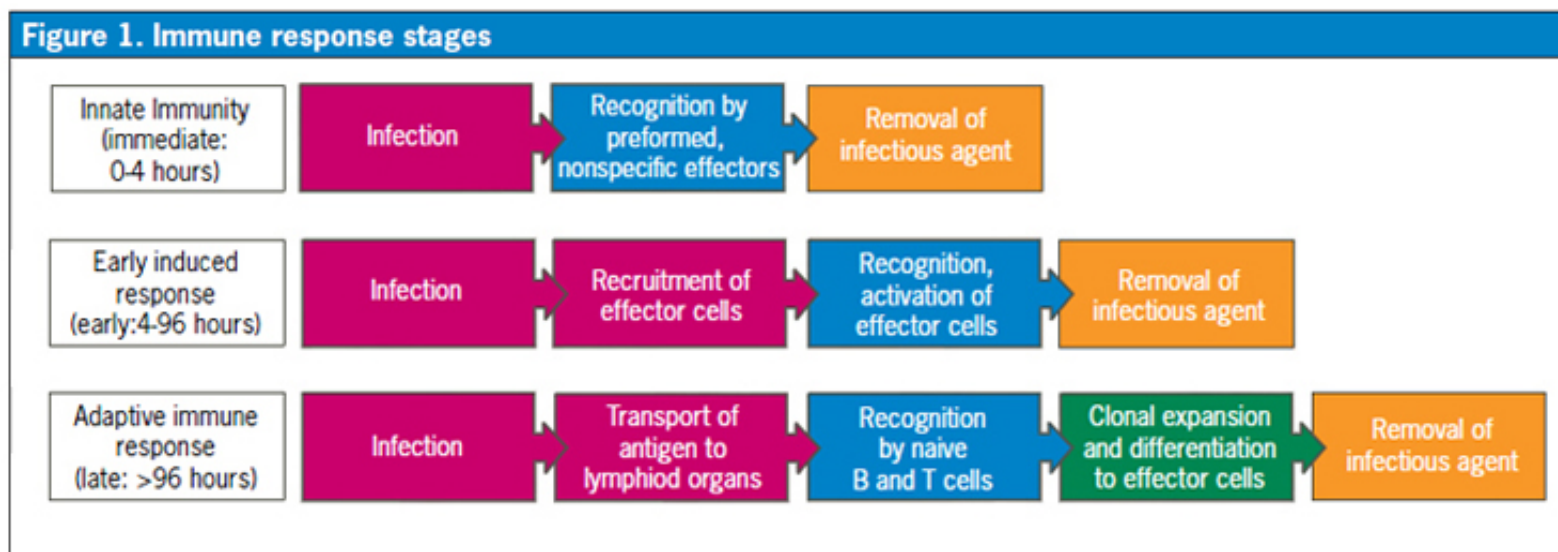
- ✓ SONO AGENTI PATOGENI INTRACELLULARI OBBLIGATI
- ✓ Si diversificano per la complessità e strategie di replicazione. Alcuni causano infezioni acute e vengono eliminati dall'ospite, mentre altri persistono indefinitivamente dando luogo a malattie ad insorgenza tardiva.

Immunità innata:

- barriere chimico/fisiche, cellule NK, interferoni di tipo I (alfa e beta)

Immunità specifica:

- Risposta cellulo-mediata (linfociti T citotossici); risposta umorale (anticorpi nella fase extracellulare del ciclo vitale del virus)



Meccanismi di danno tissutale indotto dal contatto con microrganismi

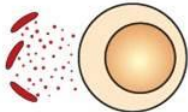
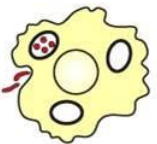
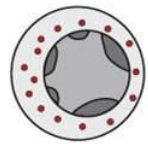
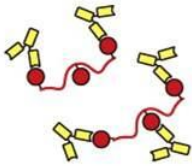
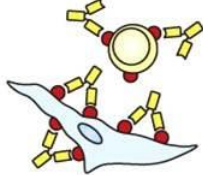
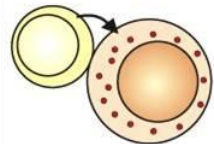
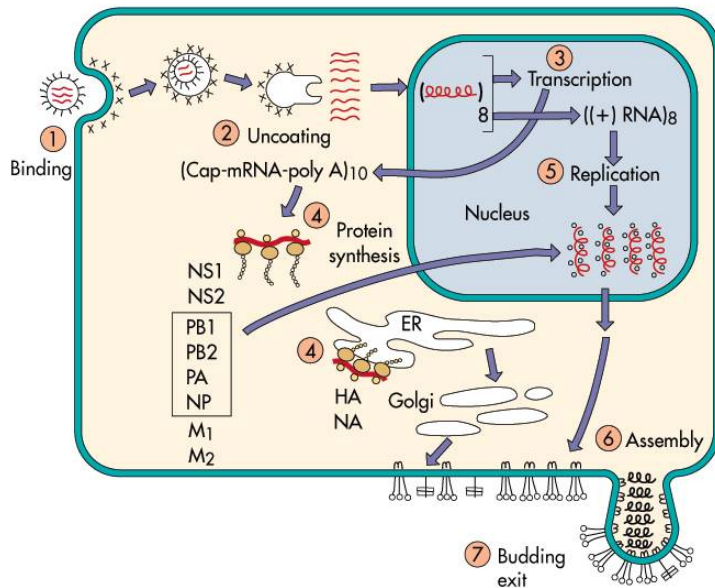
Pathogenic mechanism	Direct mechanisms of tissue damage by pathogens			Indirect mechanisms of tissue damage by pathogens		
	Exotoxin production	Endotoxin	Direct cytopathic effect	Immune complexes	Anti-host antibody	Cell-mediated immunity
						
Infectious agent	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Yersinia pestis</i>	Variola Varicella-zoster Hepatitis B virus Polio virus Measles virus Influenza virus Herpes simplex virus Human herpes virus 8 (HHV8)	Hepatitis B virus Malaria <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Treponema pallidum</i> Most acute infections	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Lymphocytic choriomeningitis virus Herpes simplex virus <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Schistosoma mansoni</i>
Disease	Tonsillitis, scarlet fever Boils, toxic shock syndrome, food poisoning Diphtheria Tetanus Cholera	Gram-negative sepsis Meningitis, pneumonia Typhoid fever Bacillary dysentery Wound infection Plague	Smallpox Chickenpox, shingles Hepatitis Poliomyelitis Measles, subacute sclerosing panencephalitis Influenza Cold sores Kaposi's sarcoma	Kidney disease Vascular deposits Glomerulonephritis Kidney damage in secondary syphilis Transient renal deposits	Rheumatic fever Hemolytic anemia	Aseptic meningitis Herpes stromal keratitis Tuberculosis Tuberculoid leprosy Lyme arthritis Schistosomiasis

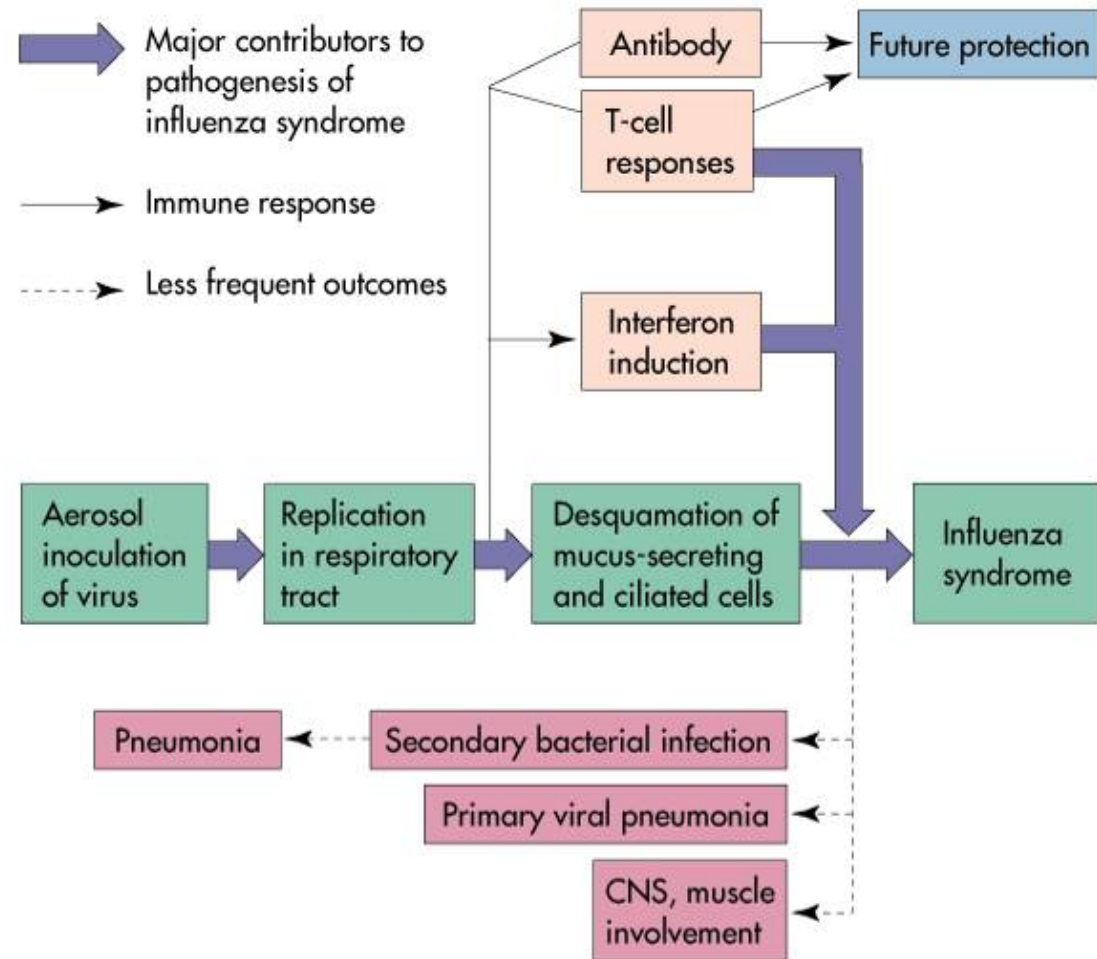
Figure 2.4 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Influenza



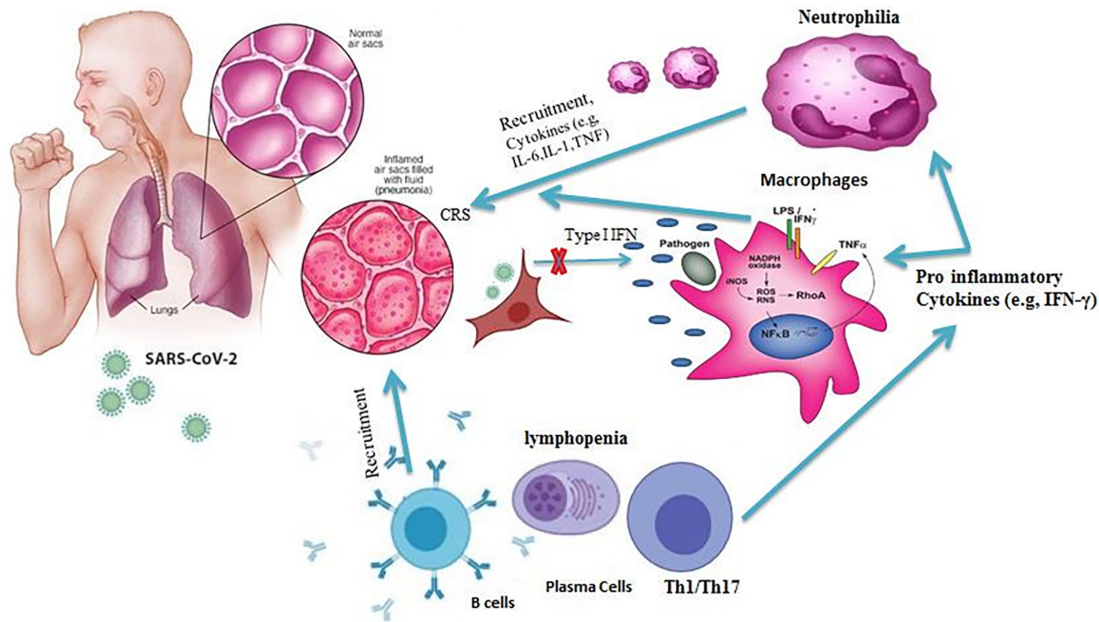
Key:

- Major contributors to pathogenesis of influenza syndrome
- Immune response
- Less frequent outcomes



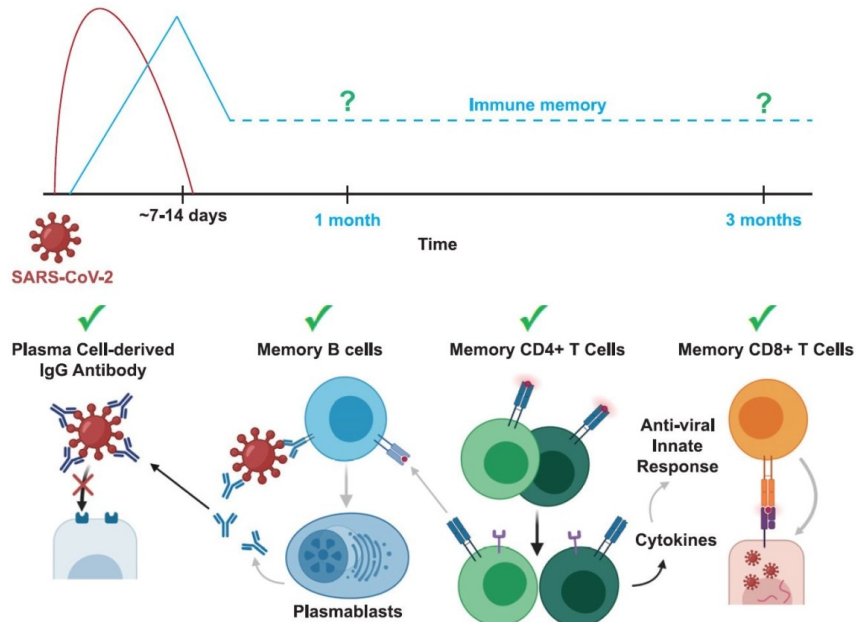
Pathogenesis of influenza A virus. The symptoms of influenza are caused by viral pathologic and immunopathologic effects, but the infection may promote secondary bacterial infection. CNS, Central nervous system. (From Medical Microbiology, 5th ed., Murray, Rosenthal & Pfaller, Mosby Inc., 2005, Figure 60-3.)

SARS-CoV-2



- 4 dei 7 coronavirus negli esseri umani in genere si manifestano con i sintomi del raffreddore comune.
- I coronavirus 229E, OC43, NL63 e HKU1 causano circa il 15-30% dei casi di comune raffreddore. Raramente, possono verificarsi gravi infezioni delle basse vie respiratorie, compresa una bronchiolite e una polmonite, soprattutto nei lattanti, negli anziani e nelle persone immunocompromesse.
- 3 dei 7 coronavirus causano infezioni respiratorie molto più gravi, e talvolta fatali, nell'uomo rispetto ad altri coronavirus e hanno causato gravi focolai di polmonite mortale nel XXI secolo:
- Il SARS-CoV-2 è un nuovo coronavirus identificato come la causa della malattia da coronavirus nel 2019 (COVID-19) che ha iniziato a Wuhan, in Cina, alla fine del 2019 e si è diffuso in tutto il mondo.
- Il coronavirus MERS-CoV è stato identificato nel 2012 come la causa della sindrome respiratoria del Medio Oriente (Middle East respiratory syndrome [MERS]).
- Il SARS-CoV identificato nel 2003 come la causa di un focolaio di sindrome respiratoria acuta grave che è iniziato in Cina verso la fine del 2002.
- Questi coronavirus che causano gravi infezioni respiratorie sono patogeni zoonotici, che iniziano negli animali infetti e vengono trasmessi dagli animali alle persone. Il SARS-CoV-2 ha una capacità di trasmissione significativa da persona a persona.

Does functional SARS-CoV-2 specific immune memory form and persist after mild COVID-19?



Risposta immunitaria verso agenti patogeni

Infezione da:	Meccanismi di difesa
Batteri extra-cellulari	Anticorpi Fagocitosi neutrofila Complemento
Batteri endo-cellulari Funghi	Fagocitosi da macrofagi attivati dai linfociti Th Fagocitosi neutrofila Anticorpi
Virus	Cellule Tc Cellule NK Interferoni Anticorpi
Protozoi	Spesso di tipo cellulo-mediata
Elminti	IgE-mastcellule; eosinofili