

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

GLOSSARIO

- **IMMUNOGENO**: sostanza in grado di stimolare il sistema immunitario.
- **ANTIGENE**: Molecola complessa (peptidi, zuccheri, lipidi, acidi nucleici) in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario come estranea o potenzialmente pericolosa.
- **APTENE**¹: molecola non proteica a basso peso molecolare (<10 kDa) che di per sé non induce una risposta anticorpale, ma se legata ad un carrier è in grado di stimolare la formazione di anticorpi specifici e di reagire con essi.
- **ALLERGENE**²: antigeni in grado di indurre una risposta immunitaria allergica (acaro della polvere, polline).

¹ dal tedesco Hapten che deriva dal greco ἄπτομαι cioè "attaccarsi, unirsi"

²**ALLERGIA**: dal tedesco Allergie, lemma coniato dal pediatra austriaco Clemens von Pirquet nel 1906; dal greco ἀλλεργία, derivato dal greco ἄλλος cioè "altro" e da ἔργον ossia "attività, azione" .

Risposta immunitaria condotta contro antigeni ambientali innocui (allergeni)

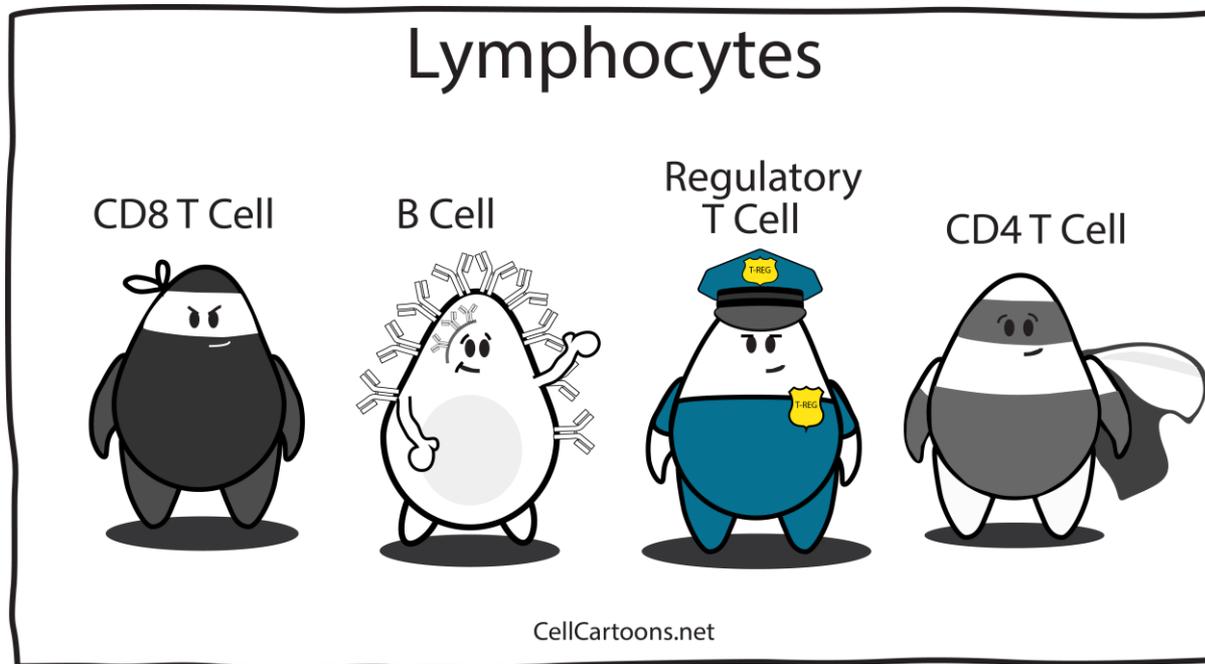
GLOSSARIO

- **EPITOPO**: entità molecolare più piccola riconoscibile dal sistema immunitario.
 - a) **Lineare/continuo**:
rappresentato da almeno 6-10 residui adiacenti, riconosciuti da un anticorpo
 - b) **Conformazionale /discontinuo**
non è necessariamente contiguo nella sequenza: lo è nella struttura tridimensionale della proteina.

	RICONOSCIUTO da Linfociti B e ANTICORPI	RICONOSCIUTO da Linfociti T
Composition	Proteins, polysaccharides, nucleic acids	Proteins
Configuration	Linear/conformational determinants	Linear determinants
Size	4–8 residues	8–15 residues
Number	Limited, located on the external surface of the antigen	Limited to those that can bind to MHC/HLA

Cellule e proteine dell'Immunità Specifica

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



FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA

- Fase di riconoscimento dell'antigene.
- Fase di attivazione.
- Fase effettrice.

- **Fase di riconoscimento dell'antigene**
- Fase di attivazione
- Fase effettrice

Presentazione dell'antigene

- **Antigeni esogeni:**

provengono dall'ambiente esterno e vengono introdotti nell'organismo mediante inalazione, ingestione, iniezione.

- **Antigeni endogeni:**

vengono generati nell'organismo a seguito di infezioni virali (proteine codificate dai geni di virus che infettano la cellula) o per espressione aberrante di proteine codificate da geni mutati in cellule cancerose.

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**)

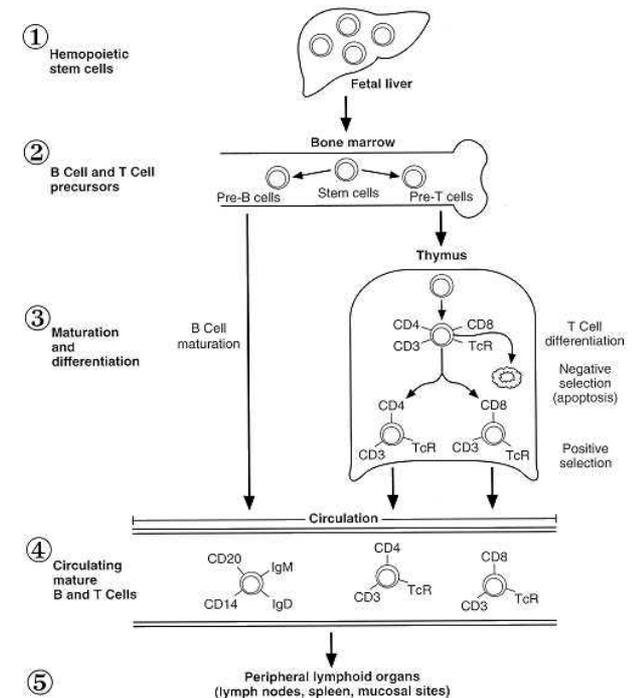
Teoria della "selezione clonale":

- Ogni linfocita porta un solo tipo di recettore con una specificità unica
 - Per attivare la cellula, il recettore deve essere occupato
 - Le cellule derivate da un linfocita attivato avranno recettori dello stesso tipo della cellula originale
 - I linfociti che riconoscono i self vengono eliminati già all'inizio dello sviluppo
-
- **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 oseo (linfociti B) e nel timo (linfociti T)**

Maturazione dei Linfociti

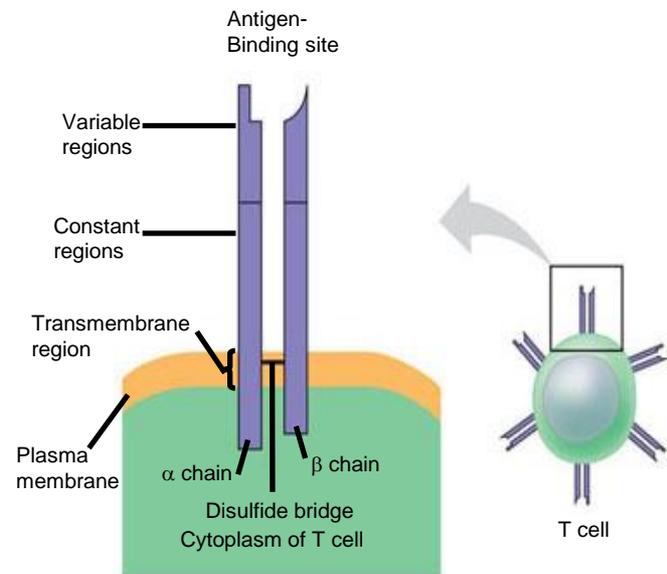
Ontogenesi dei linfociti B e T

- Durante la maturazione dei **linfociti B nel midollo osseo** e dei **linfociti T nel timo**, i linfociti che esprimono recettori per molecole "self" vengono eliminati per prevenire la reazione autoimmune.
- Nei **linfociti B**, il processo di selezione avviene attraverso il meccanismo dei "segnali tonici del BCR", che impedisce l'espressione dei geni Rag, bloccando le ricombinazioni e mantenendo in vita solo i linfociti B non autoreattivi.
- I **linfociti T**, durante la maturazione, sviluppano la capacità di riconoscere antigeni specifici. Questi che esprimono recettori per molecole "self" vengono identificati e eliminati, assicurando la sopravvivenza e la funzionalità dei linfociti T che possono riconoscere antigeni estranei.
- Questo processo di selezione è fondamentale per garantire che il sistema immunitario sia in grado di riconoscere e combattere gli antigeni estranei senza attaccare le proprie cellule corporee.



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/human leukocyte antigen (MHC o HLA)**
- Ciascuna molecola MHC/HLA può legare numerosi e differenti peptidi
- **Esistono due classi di HLA (I e II)**



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

MHC / HLA-1 e HLA-2

- **Classe I**

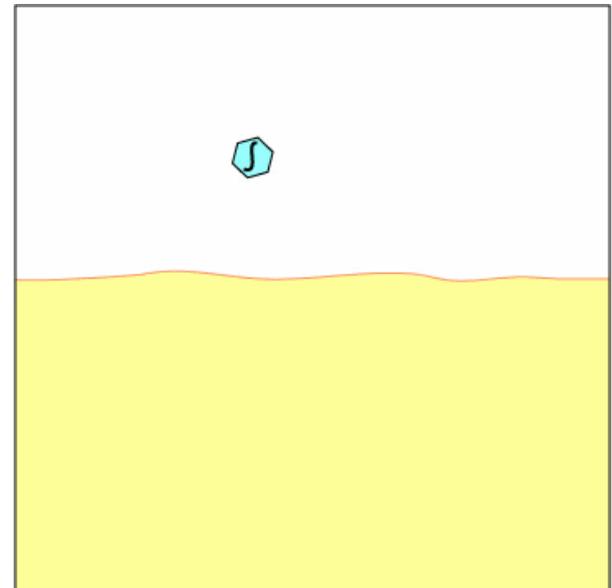
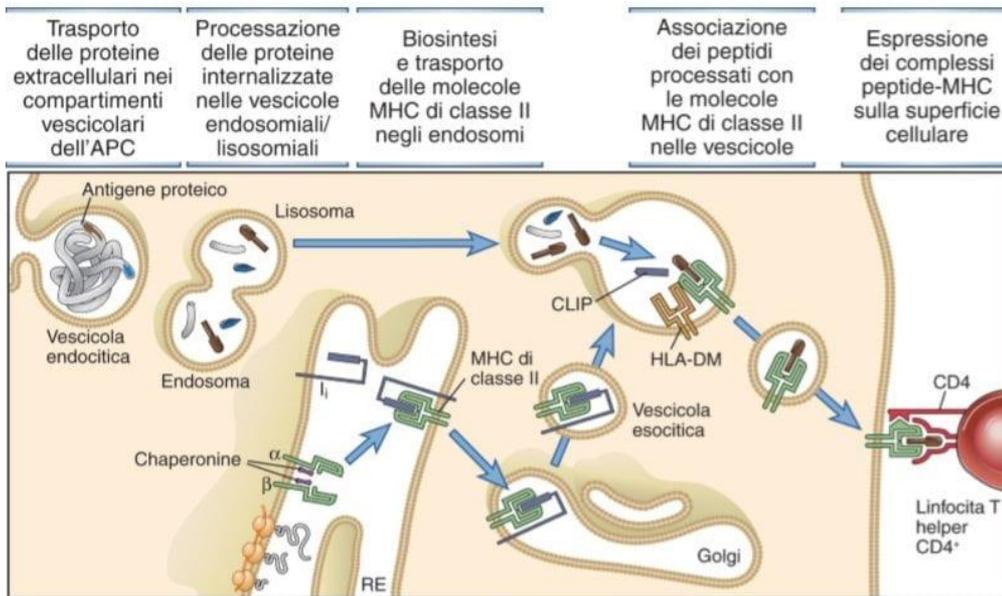
- Nell' uomo, **espressa su tutte le cellule nucleate**
- Lega antigeni **endogeni** (proteine virali)
- Su APC => HLA di classe I + Ag <-> CD8⁺ citotossici (CTLs).

- **Classe II**

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

Presentazione dell'antigene – HLA / MHC-2 dipendente

- **Processazione dell'antigene:** Antigeni proteici vengono tagliati in peptidi da 8-11 amminoacidi.
- **Associazione a HLA:** I peptidi formati vengono legati alle molecole MHC, che possono essere di classe I o classe II. Questa associazione è necessaria per garantire la stabilità del complesso peptide-HLA.
- **Espressione sulla superficie cellulare:** Il complesso peptide-MHC viene espresso sulla superficie cellulare di APC (Antigen Presenting Cells "professioniste", rendendo gli antigeni visibili ai linfociti T per il riconoscimento.
- **Riconoscimento dai linfociti T:** I complessi HLA-2/antigene vengono presentati principalmente ai linfociti T helper CD4. Questi linfociti riconoscono solo le molecole MHC di classe II, che sono associate a specifici complessi HLA-2/antigene.



Antigen-Presenting Cells

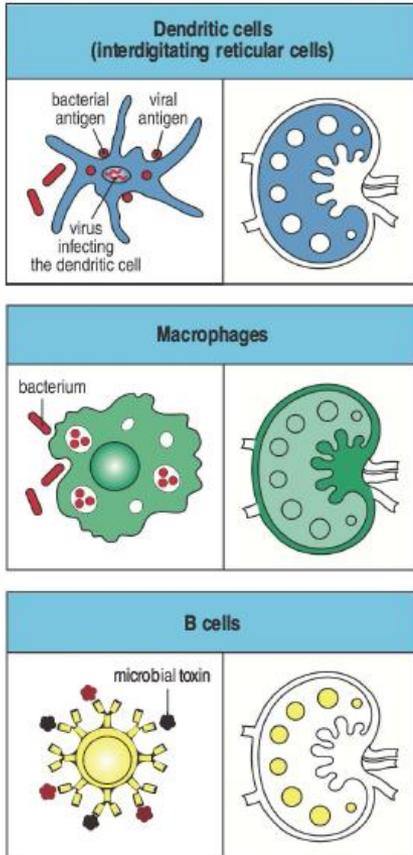
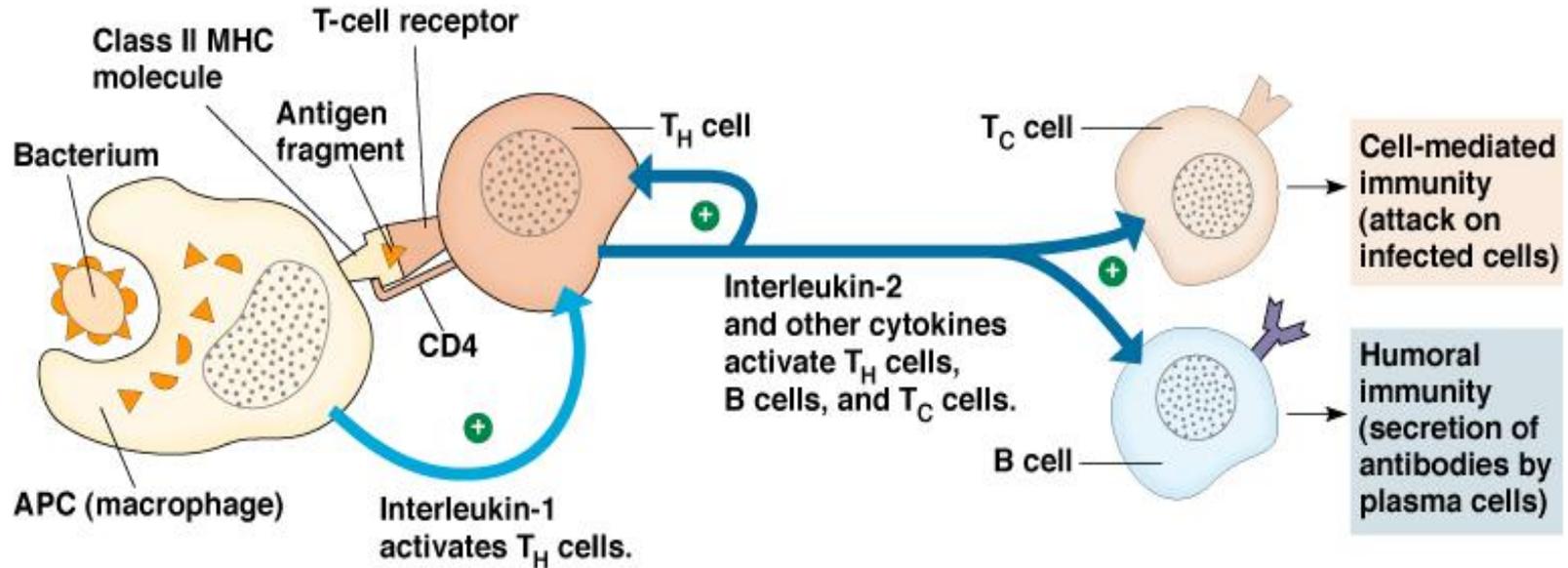


Fig. 9.16 The properties of the various antigen-presenting cells. Dendritic cells, macrophages, and B cells are the main cell types involved in the presentation of foreign antigens to T cells. These cells vary in their means of antigen uptake, MHC class II expression, co-stimulator expression, the type 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.

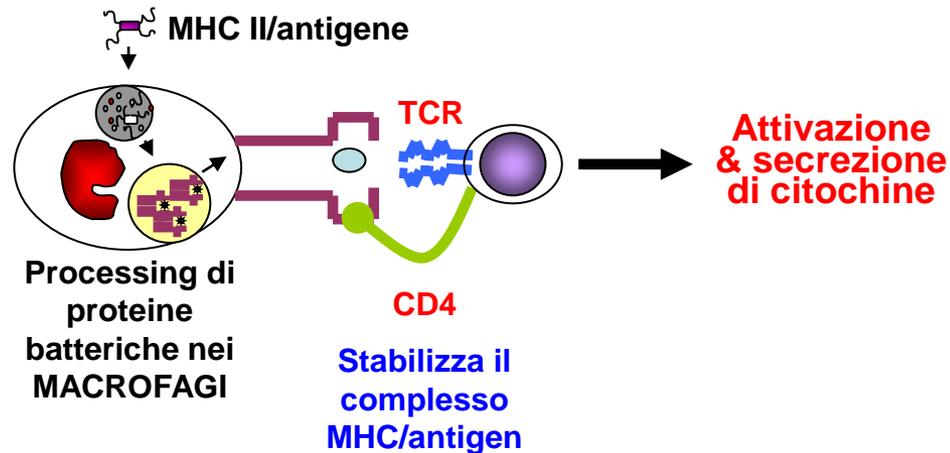
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells	+++ Macropinocytosis +++ Phagocytosis	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on immature dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria 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

Presentazione dell' antigene ai linfociti T Helper

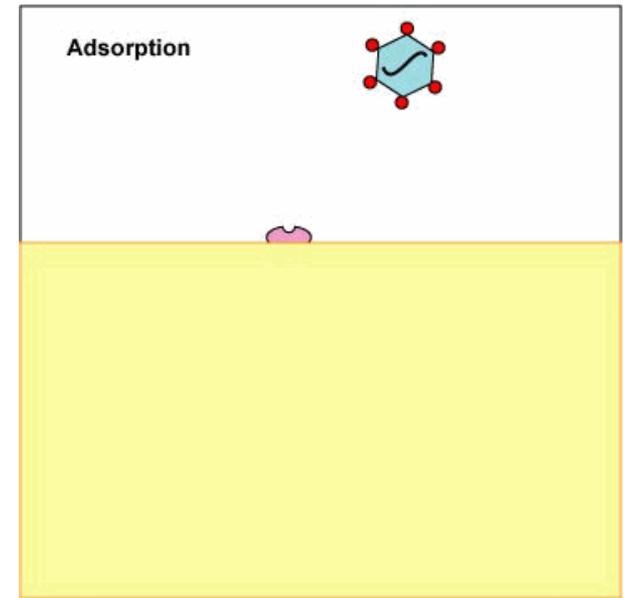
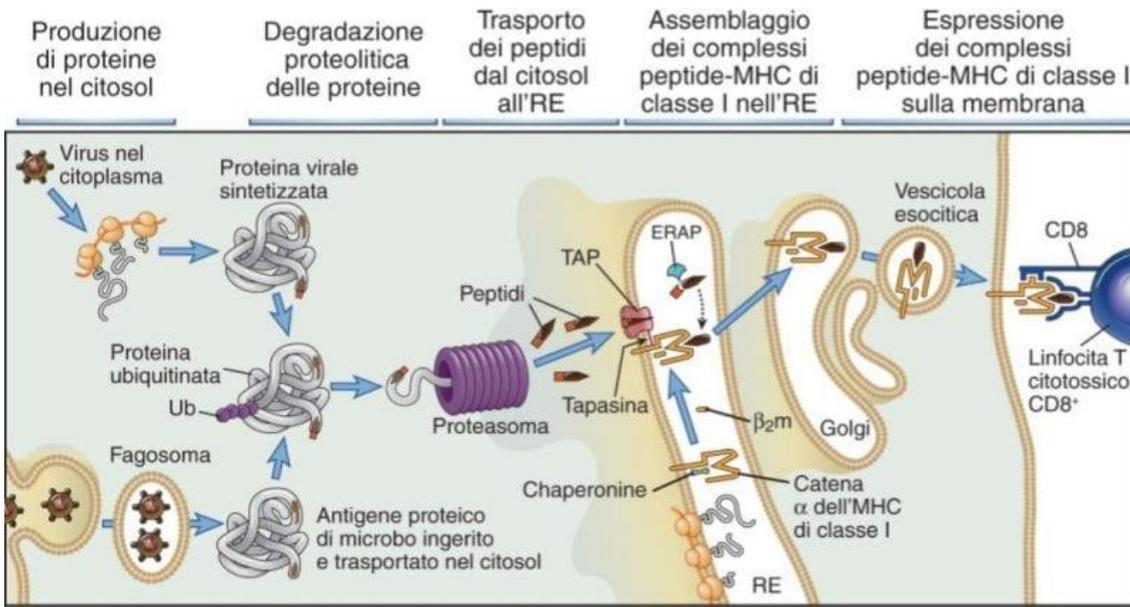


©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



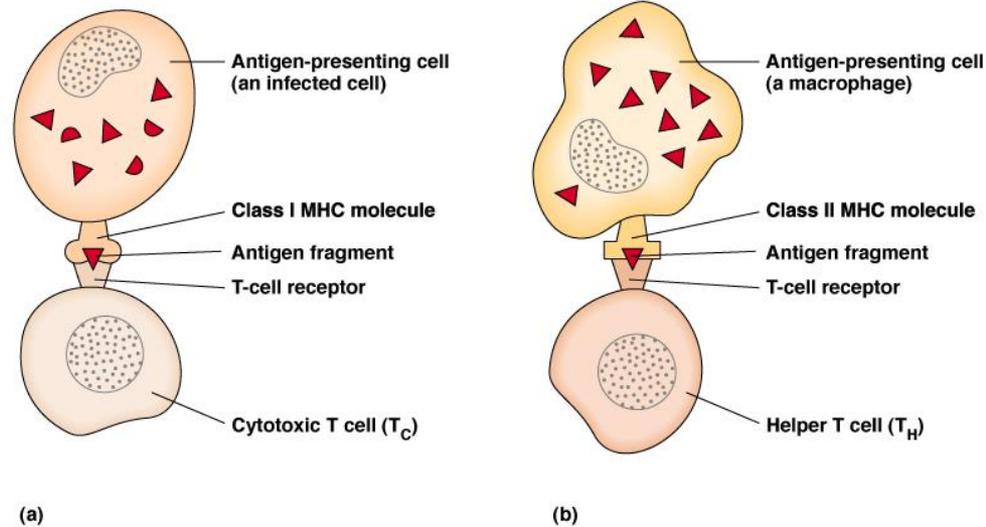
Presentazione dell'antigene – HLA / MHC-1 dipendente

- Le molecole **HLA/MHC di classe 1** sono presenti su tutte le cellule nucleate.
- La **presentazione degli antigeni ai linfociti CTL (linfociti T citotossici)** può essere effettuata non solo dalle cellule presentanti l'antigene professioniste, come macrofagi e cellule dendritiche, ma anche da altre cellule nucleate.
- Questo processo è fondamentale per attivare i linfociti T CD8, che sono specializzati nell'uccidere direttamente le cellule infette.

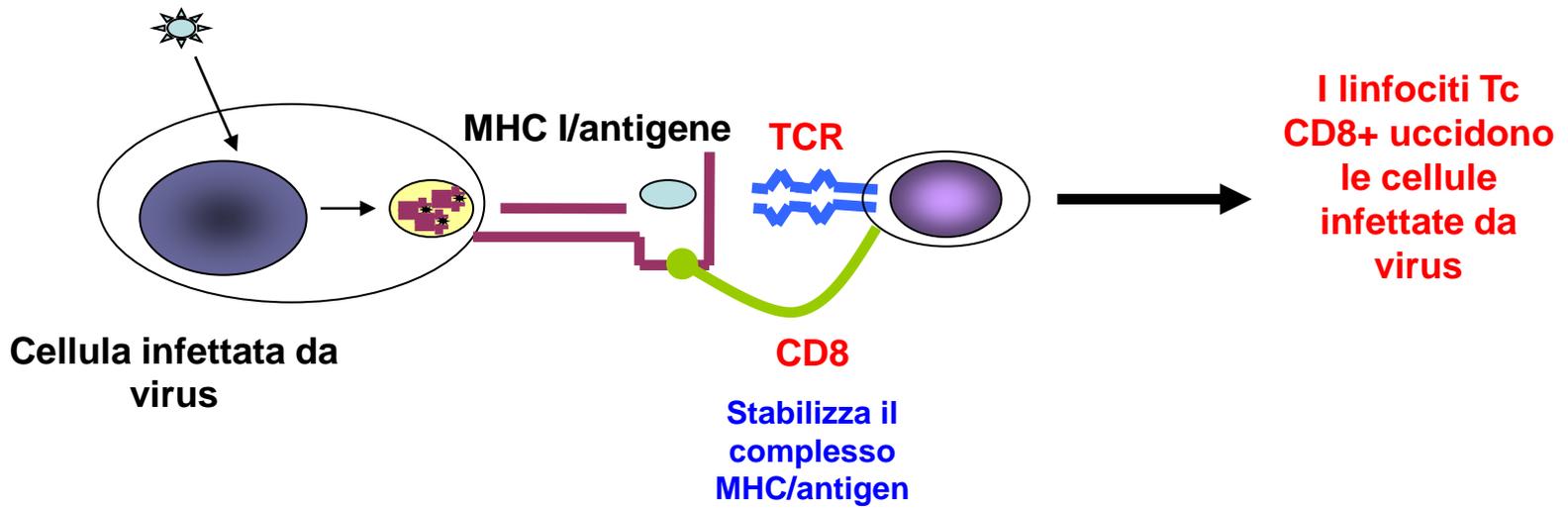


Abul K. Abbas, ottava edizione, Immunologia cellulare e molecolare

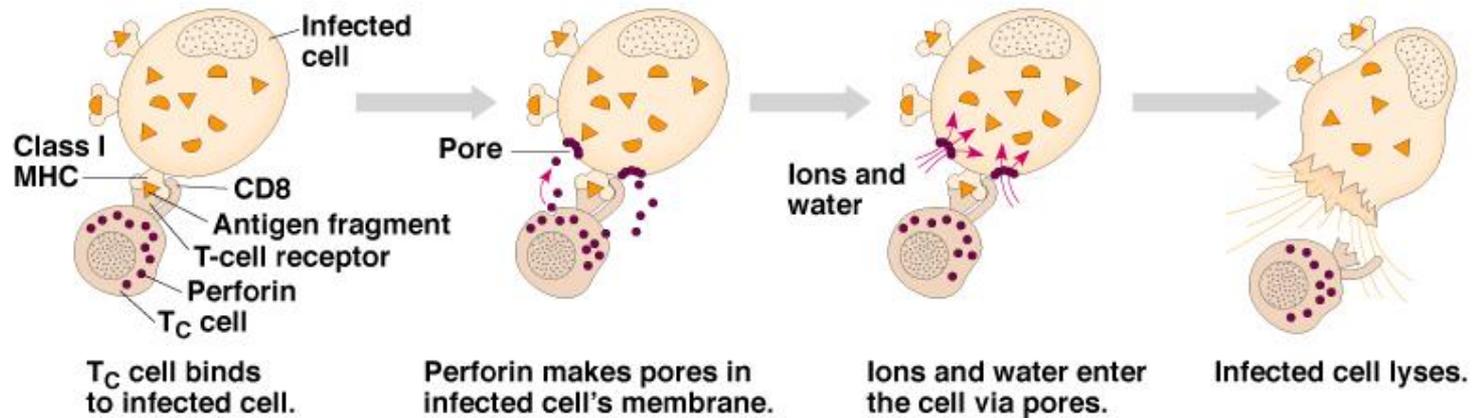
Presentazione antigene ai linfociti Th e Tc



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

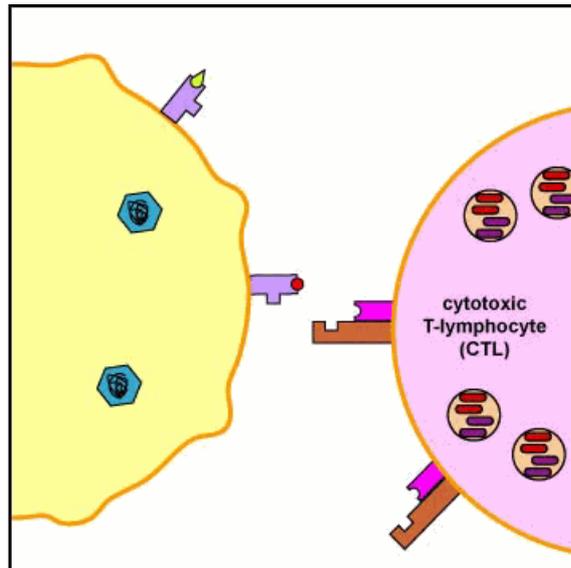


Attività dei CTL contro le cellule che esprimono gli antigeni (immunità cellulo-mediata)



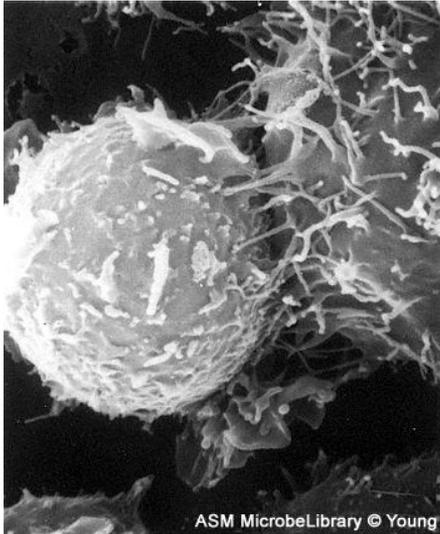
(a)

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



Video su attività citocida dei Linfociti Tc

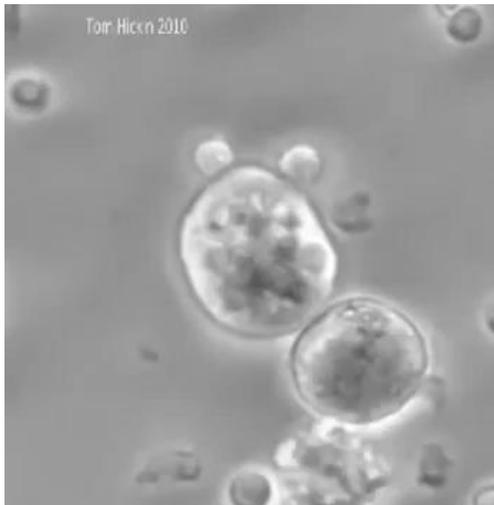
1



<https://youtu.be/KgHtjXlgpsM>

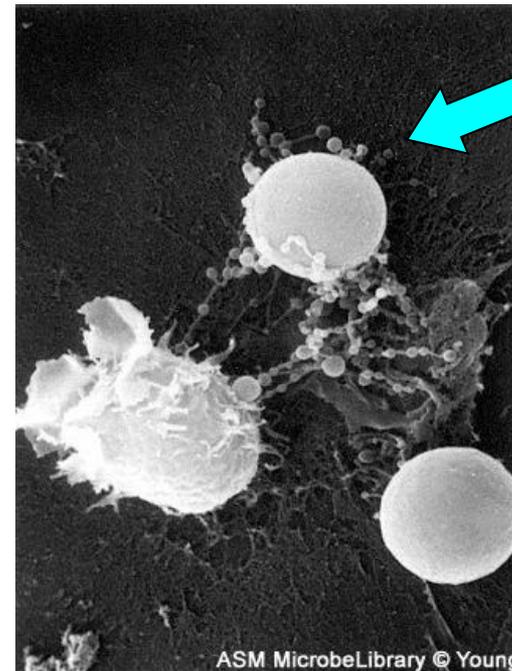
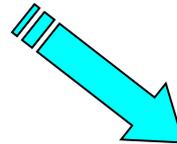


https://youtu.be/IDvUBz_zQsc

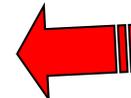


3

Linfocita Tc

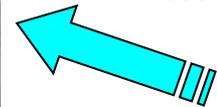


Cellule tumorale
viva



Cellule tumorale
morta

Cellule tumorale
viva



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

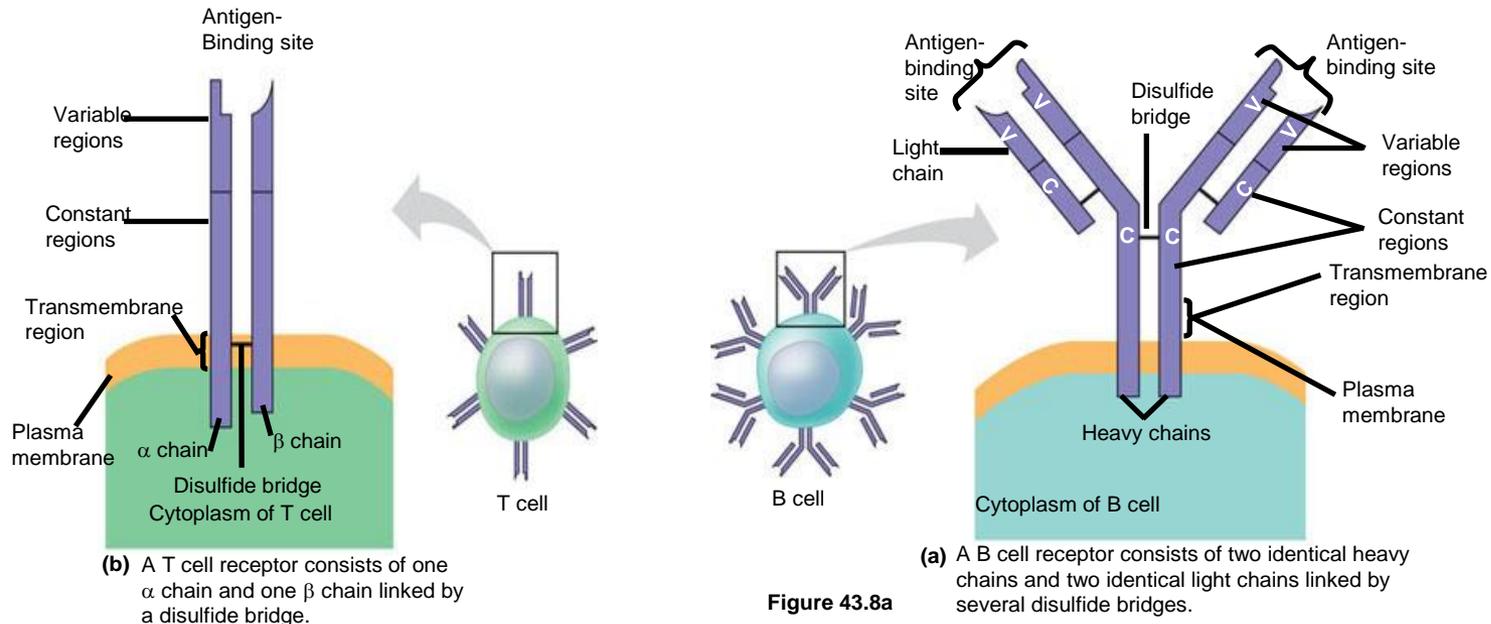
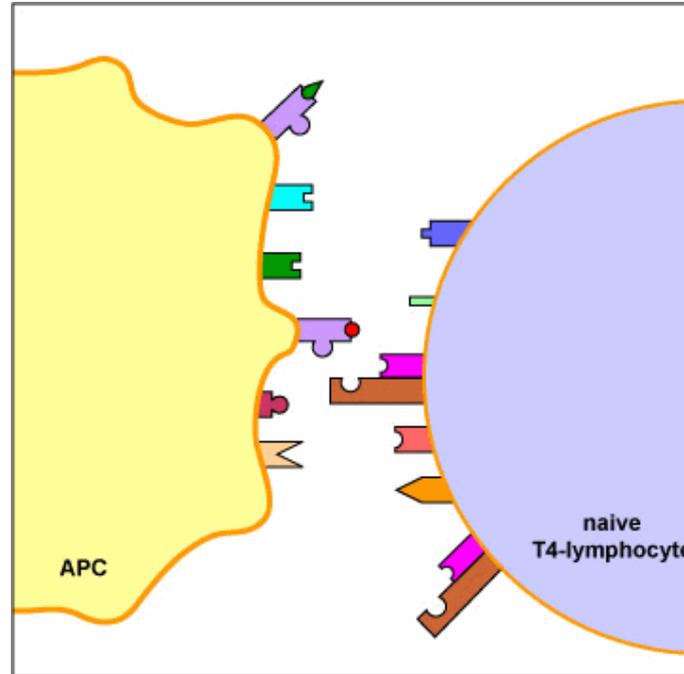
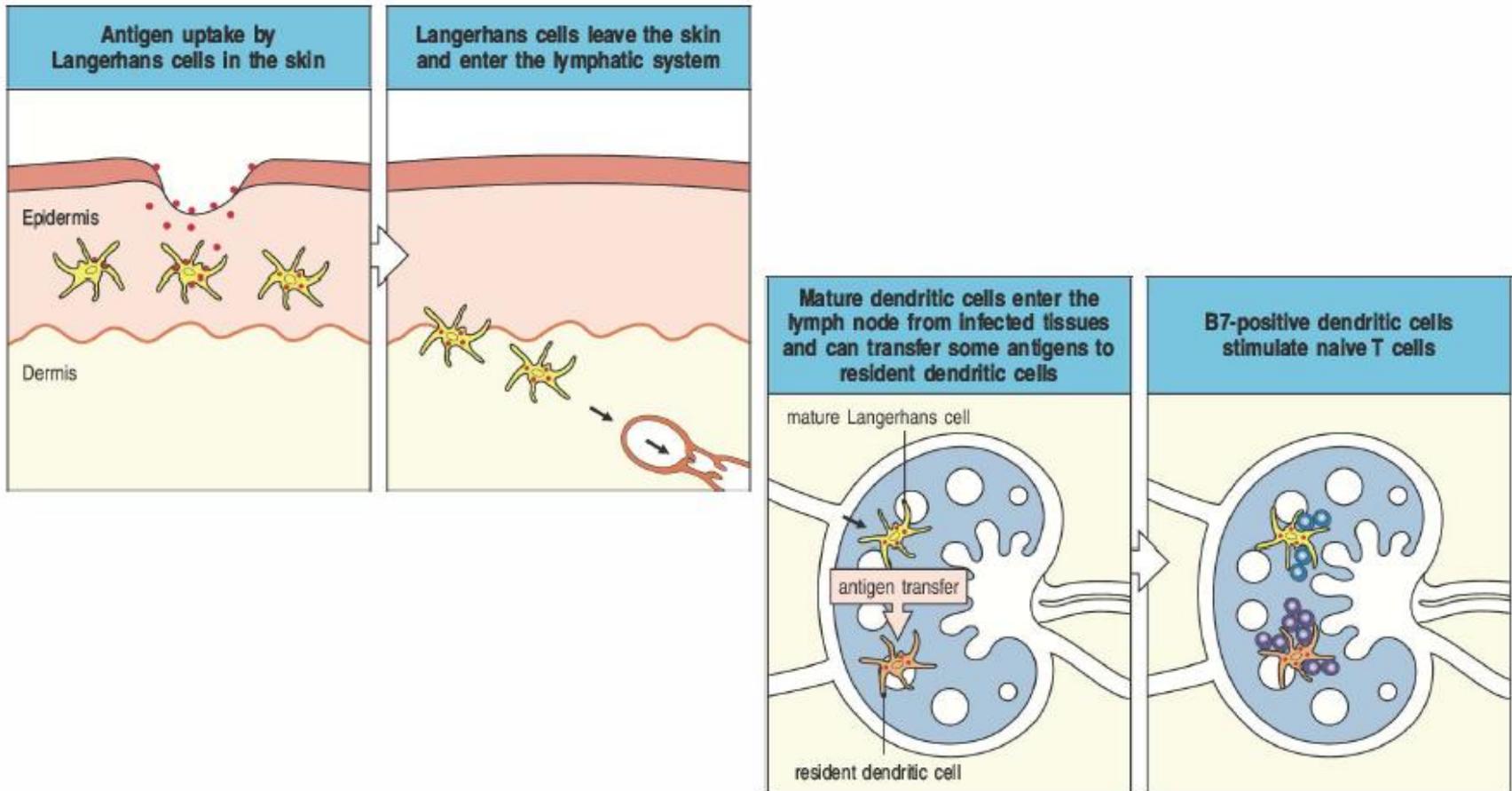


Figure 43.8a

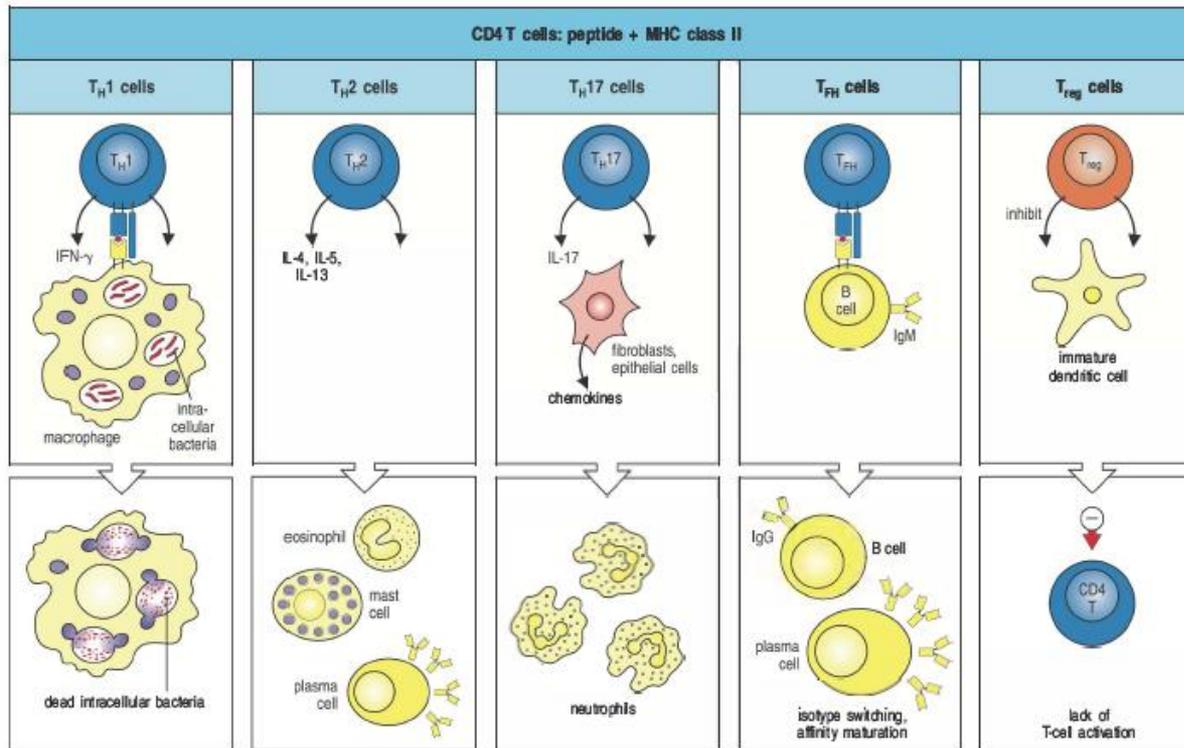
Presentazione dell' antigene ai linfociti T



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



Linfociti TH (CD4+) si differenziano in diversi tipi di effettori funzionali

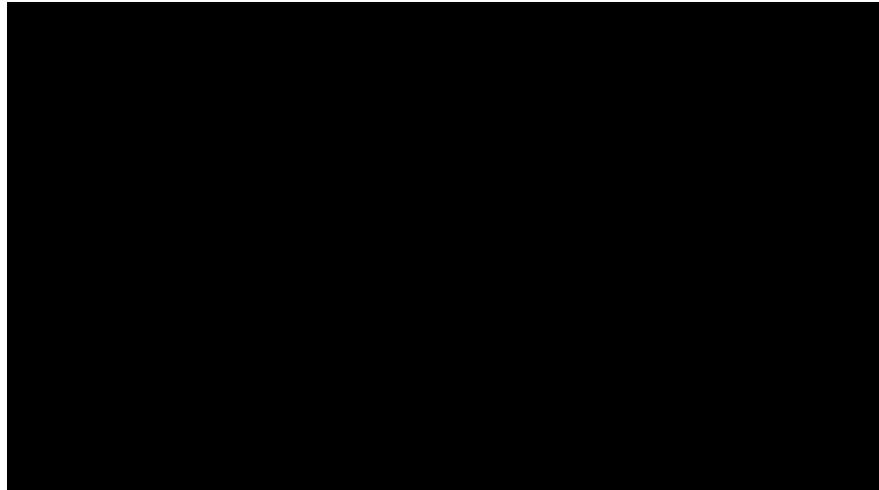


- **TH1:** attivano macrofagi potenziando la loro attività di killing di microrganismi intracellulari
- **TH2:** attivano eosinofili, basofili e mast cells, promuovendo l'azione barriera delle mucose
- **TH17:** stimolano gli epiteli a produrre citochine che reclutano I neutrofili a siti di infezione
- **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

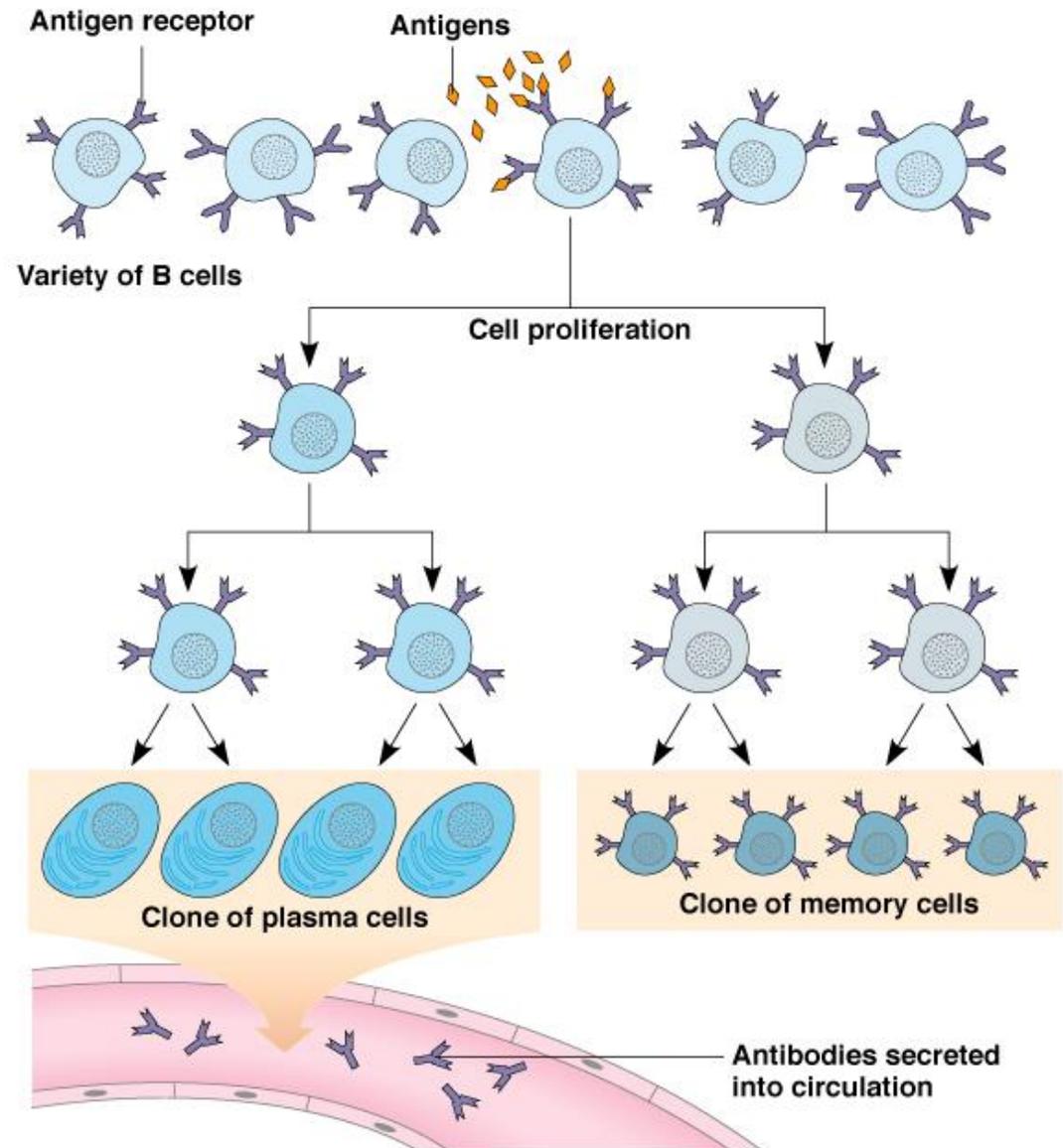
Funzioni effettrici dei Linfociti T sono determinate dai tipi di molecole effettrici prodotte

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

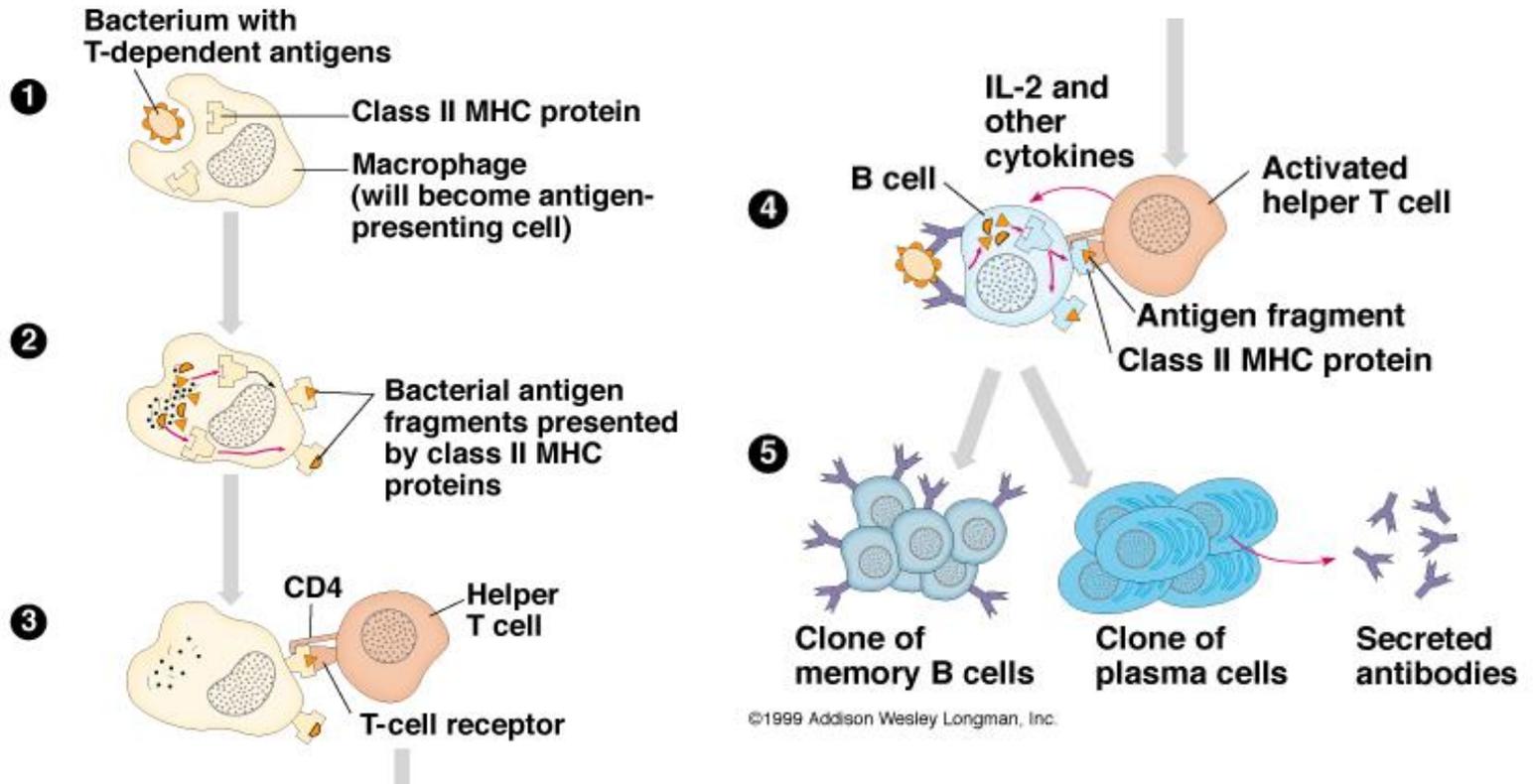
<https://youtu.be/6DxcrObJJRg>



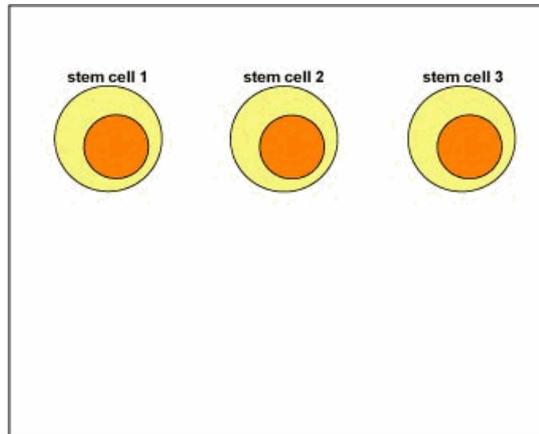
**Linfociti B attivati
producono
immunoglobuline**



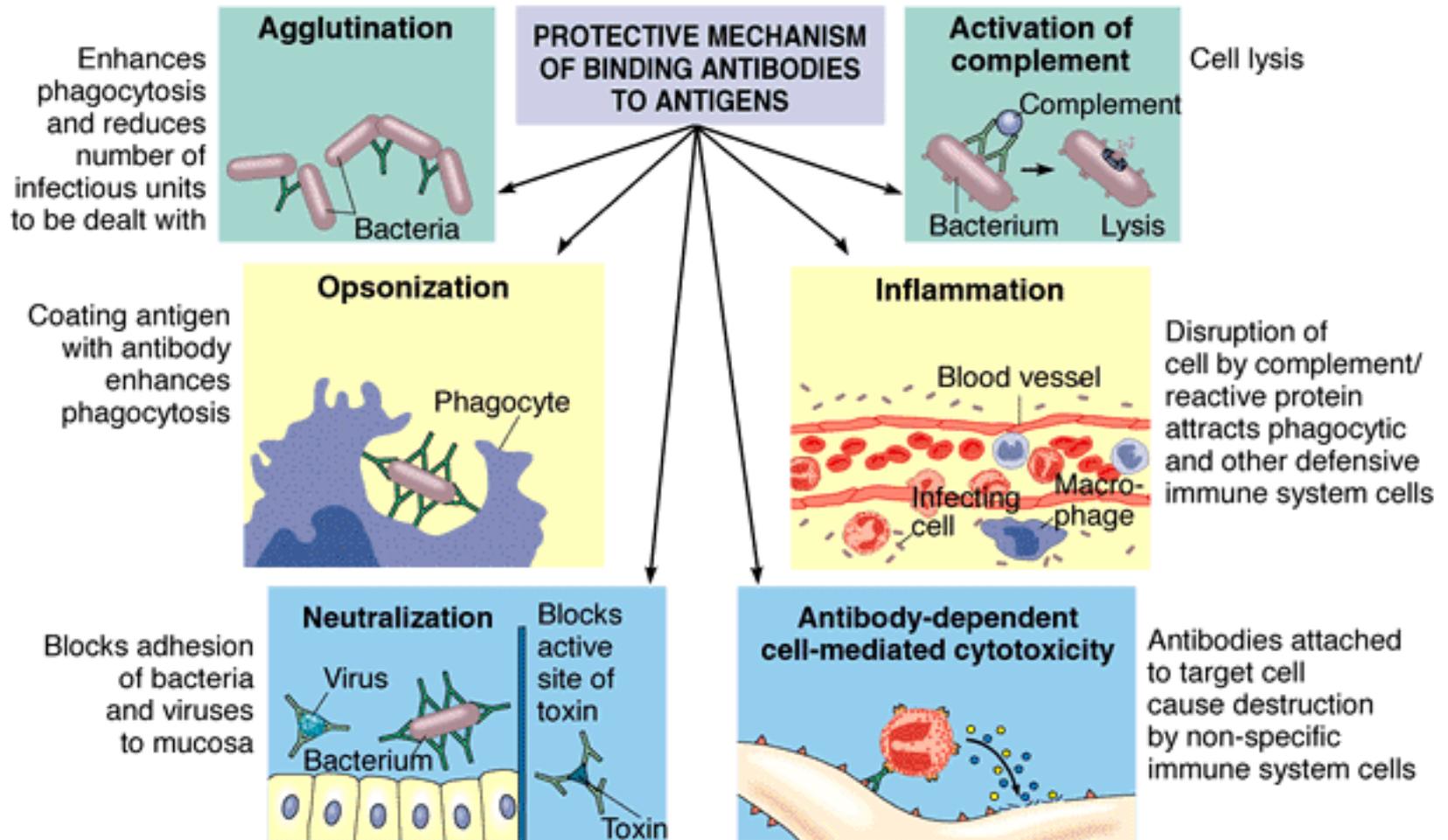
Attivazione dei linfociti B



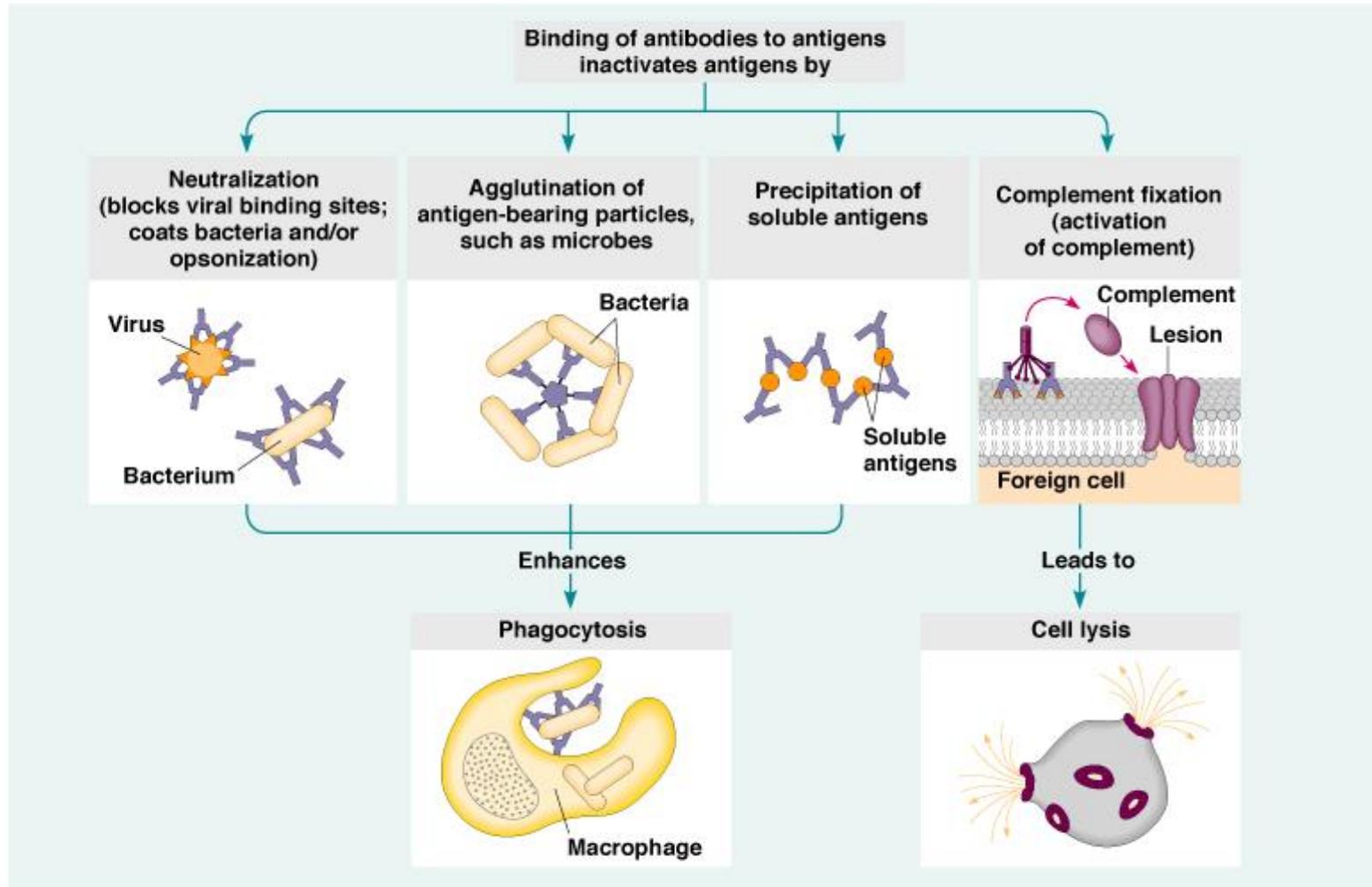
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



Conseguenze del legame Antigene-Anticorpo

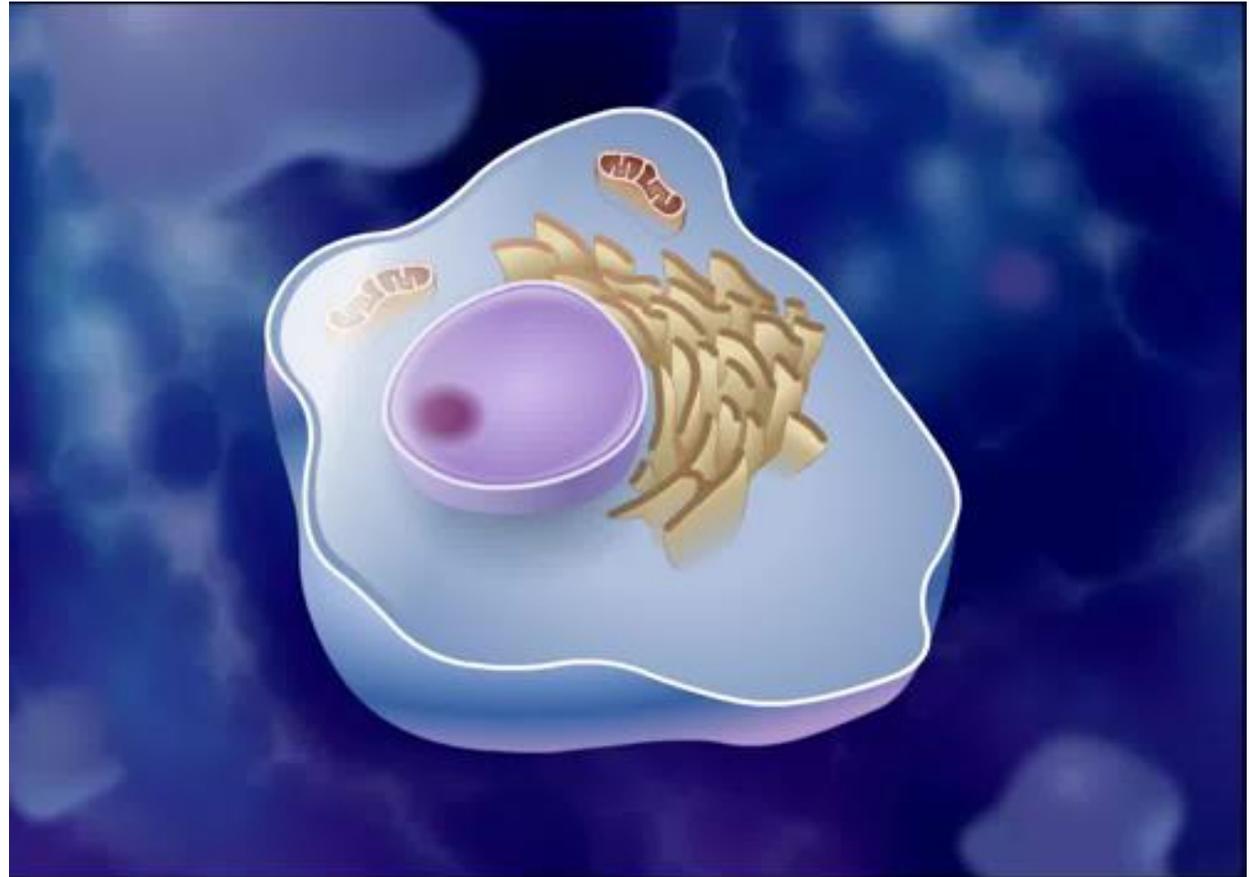


Conseguenze del legame Antigene-Anticorpo (immunità umorale)



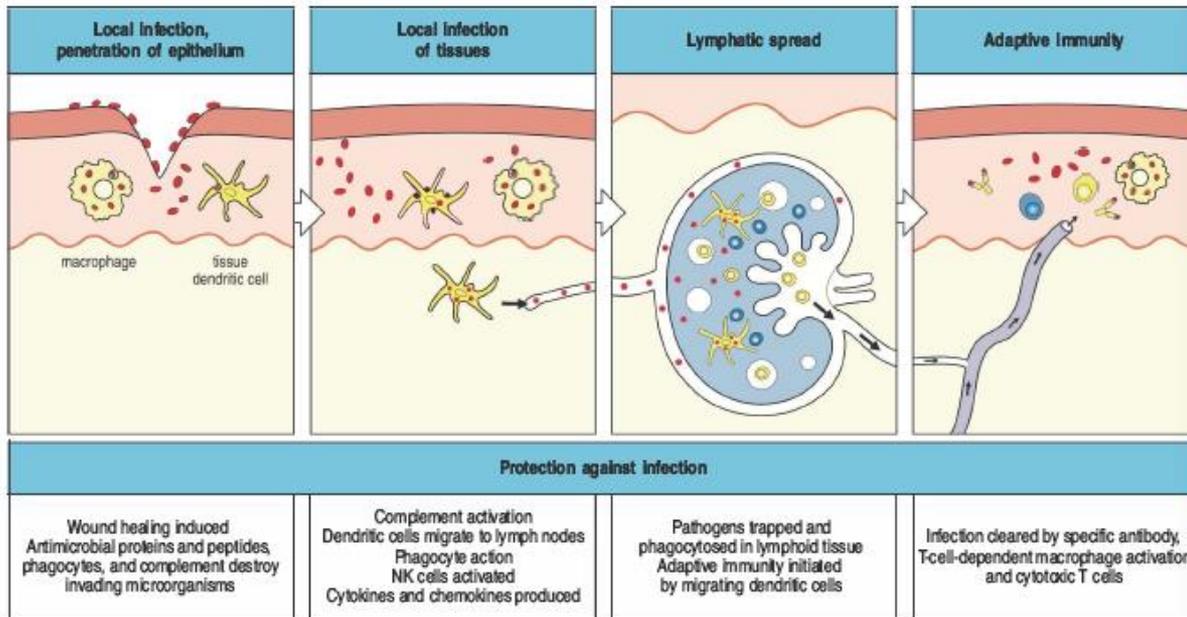
Meccanismi effettori

- 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)

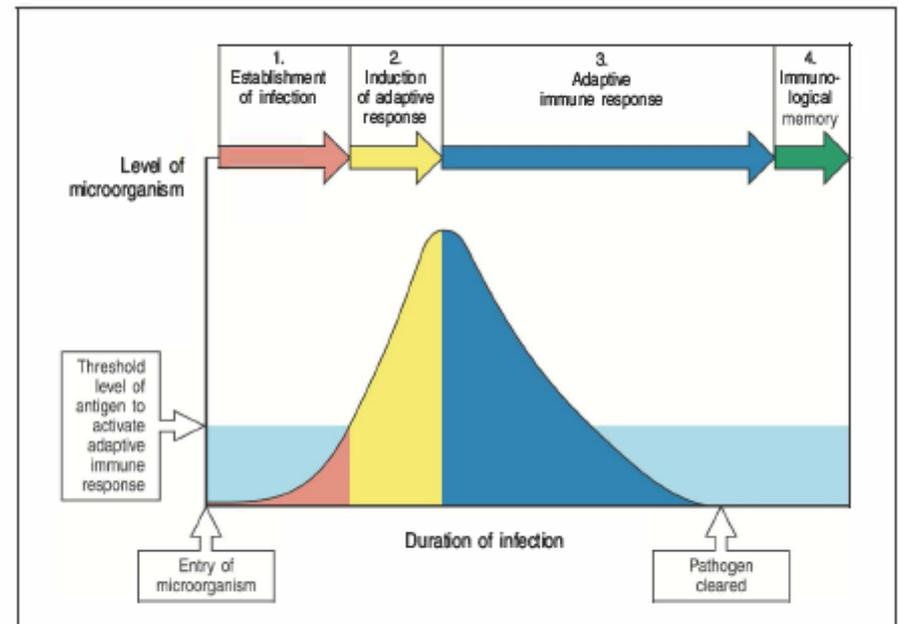


Risposta immune contro gli agenti patogeni

	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



Risposta immune

- Prima dell'esposizione a un antigene, i linfociti immaturi sono morfologicamente indistinguibili.
- Dopo l'esposizione, la cellula B con l'anticorpo capace di legare l'antigene specifico e la cellula T che possiede il recettore per riconoscerlo, vengono individuate e stimolate a dividersi, diventando linfociti B e T maturi.
- Durante la 'risposta immunitaria primaria', avviene un'espansione di una specifica popolazione di cellule B o T specifiche per l'antigene, selezionando un clone della cellula che ha fornito la risposta originale.
- Dopo la prima risposta immunitaria, l'organismo mantiene 'cellule della memoria' che possono diventare linfociti maturi rapidamente in caso di 'risposta immunitaria secondaria', una risposta rapida al caso di esposizione allo stesso antigene.

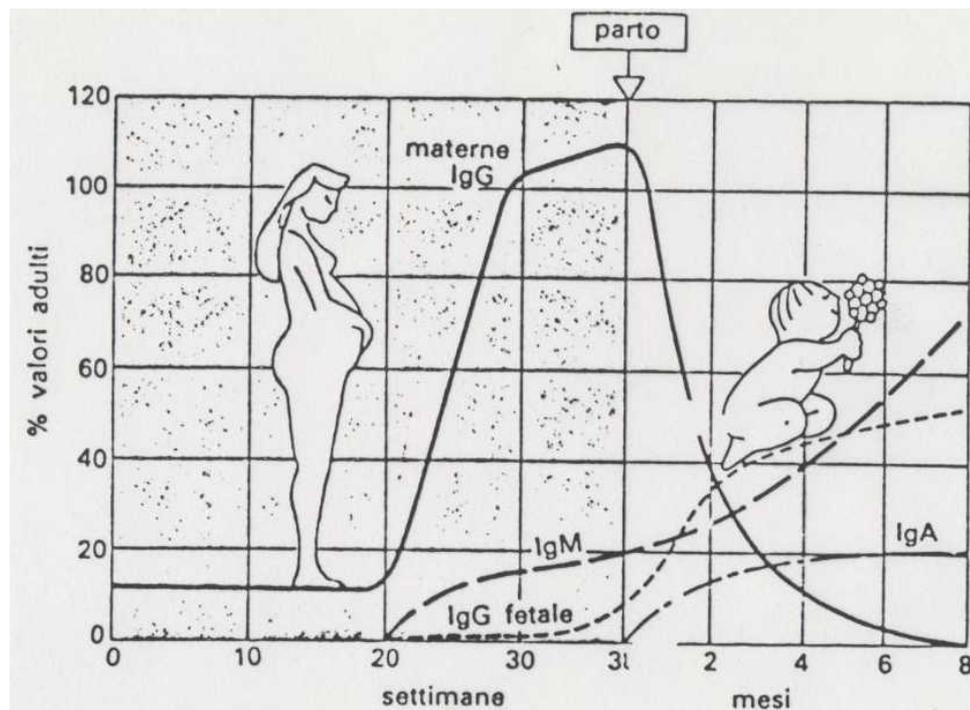
Caratteristiche principali delle risposte immunitarie specifiche

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)

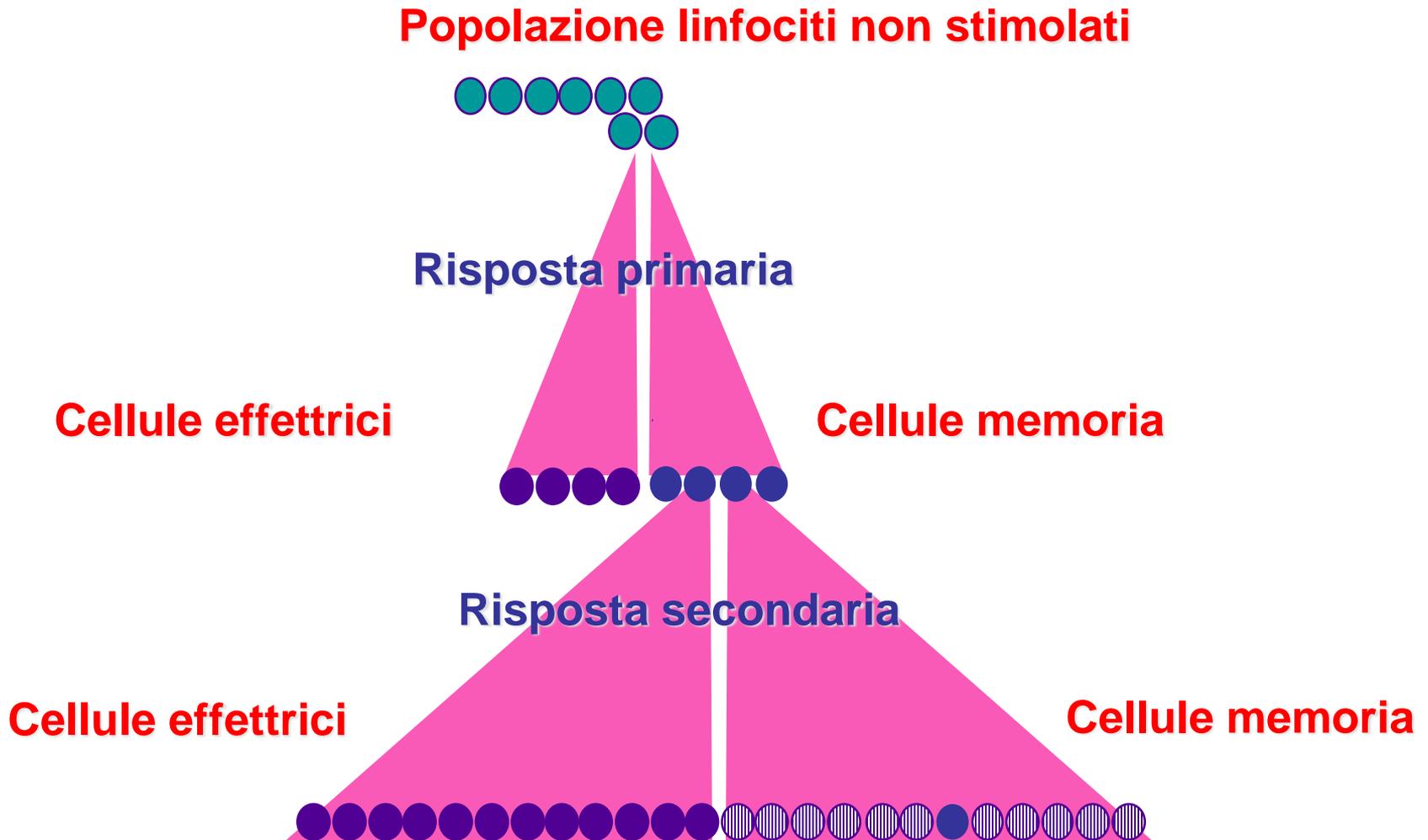
MEMORIA : il sistema immunitario risponde ad un particolare antigene estraneo in maniera più efficace quando è già entrato in contatto con tale antigene una prima volta. Le risposte immunitarie secondarie sono più rapide e più intense.

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

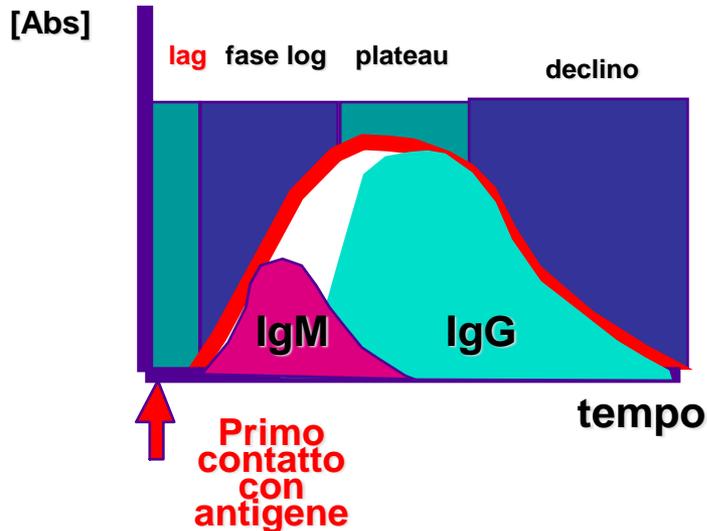
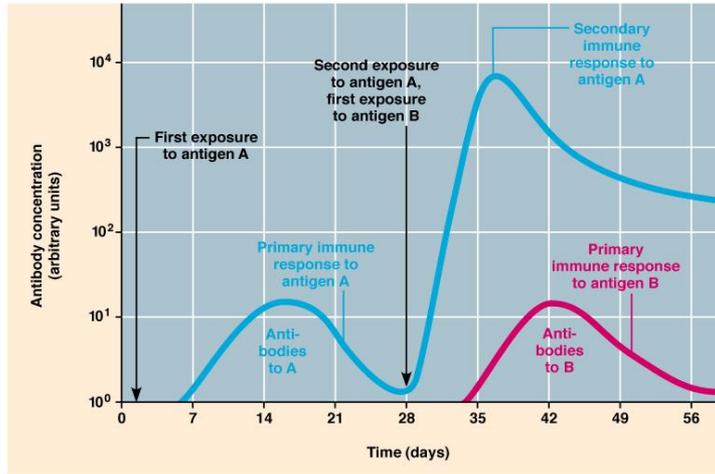


Espansione clonale e cellule memoria

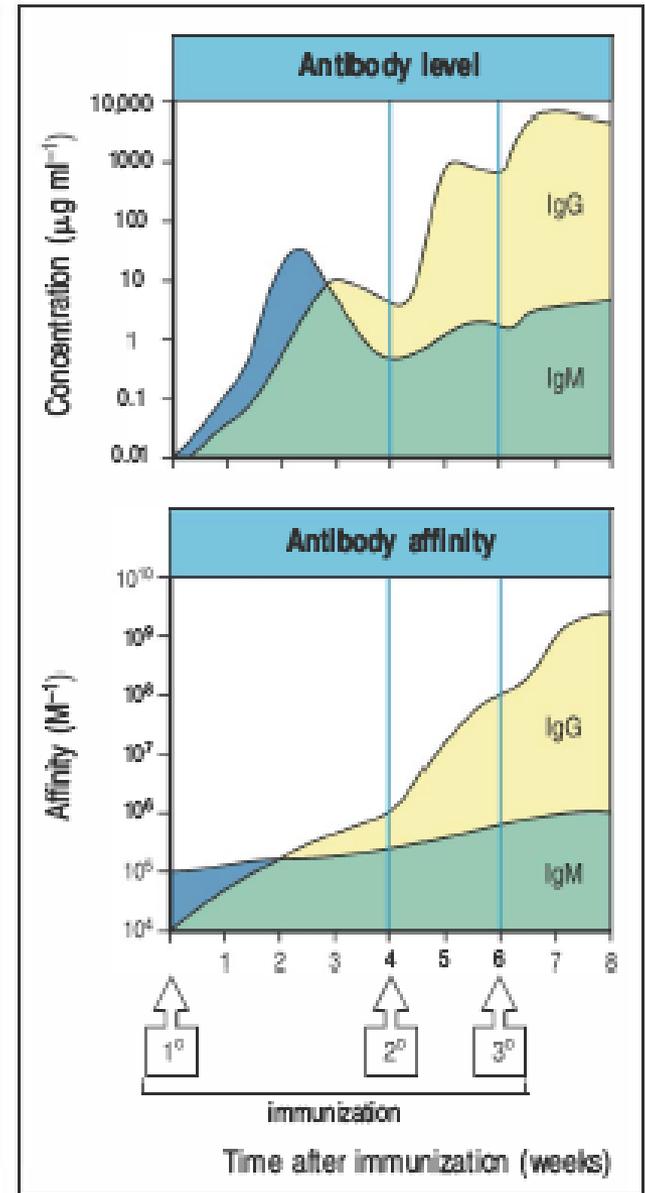


• **PRIMO CONTATTO -> R.I. PRIMARIA**

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

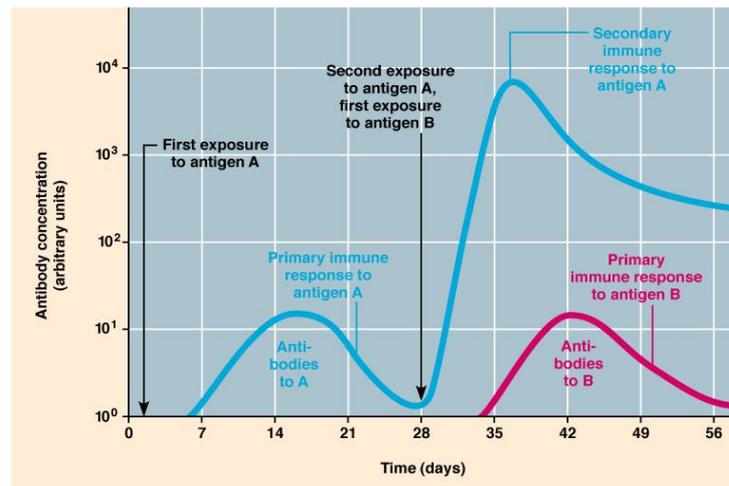


Risposta immune primaria

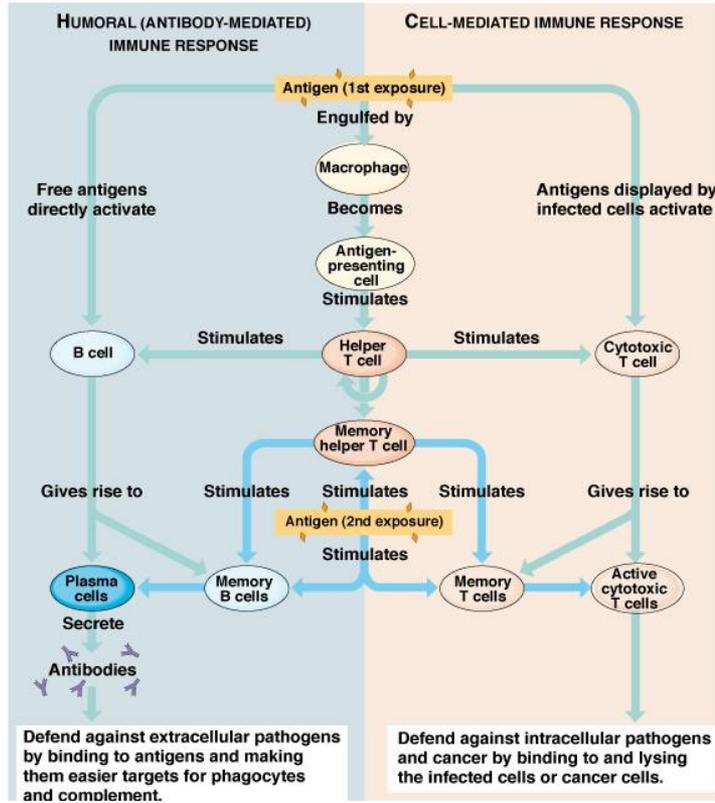


Risposta immunitaria secondaria

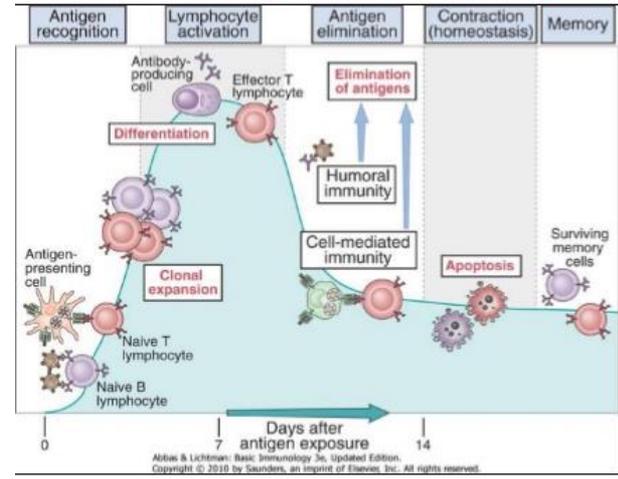
- Susseguente all'esposizione allo stesso antigene che ha evocato una precedente risposta primaria
- Dipende dalla presenza di cellule memoria che si differenziano rapidamente in plasmacellule
- E' più rapida (Time course più rapido)
- E' intensa della primaria (Titolo anticorpale >)
- E' già avvenuta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



Sommario della risposta immunitaria



Phases of adaptive immune responses

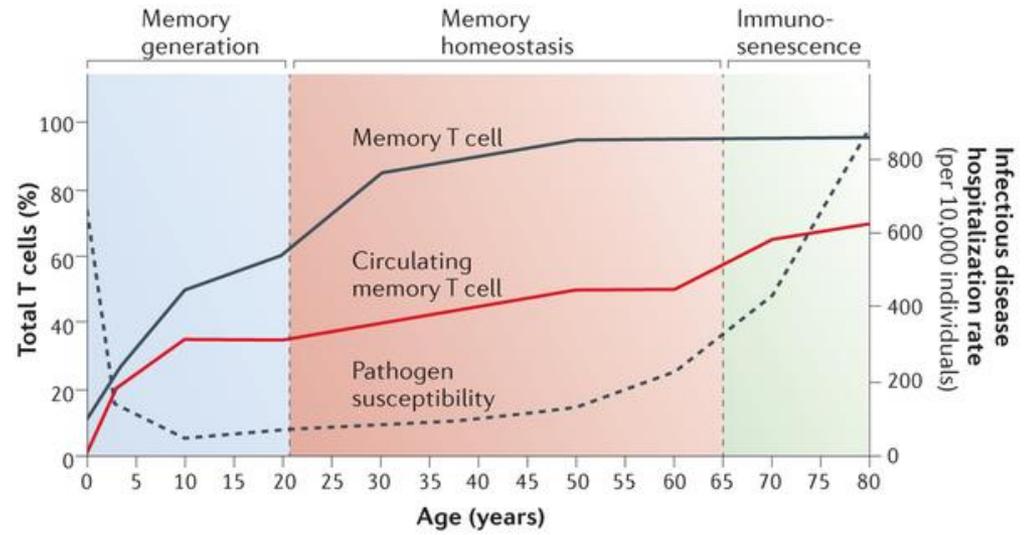


• peripheral lymphoid organs contain a mixture of B and T cells in at least three stages of differentiation:

• **naïve 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

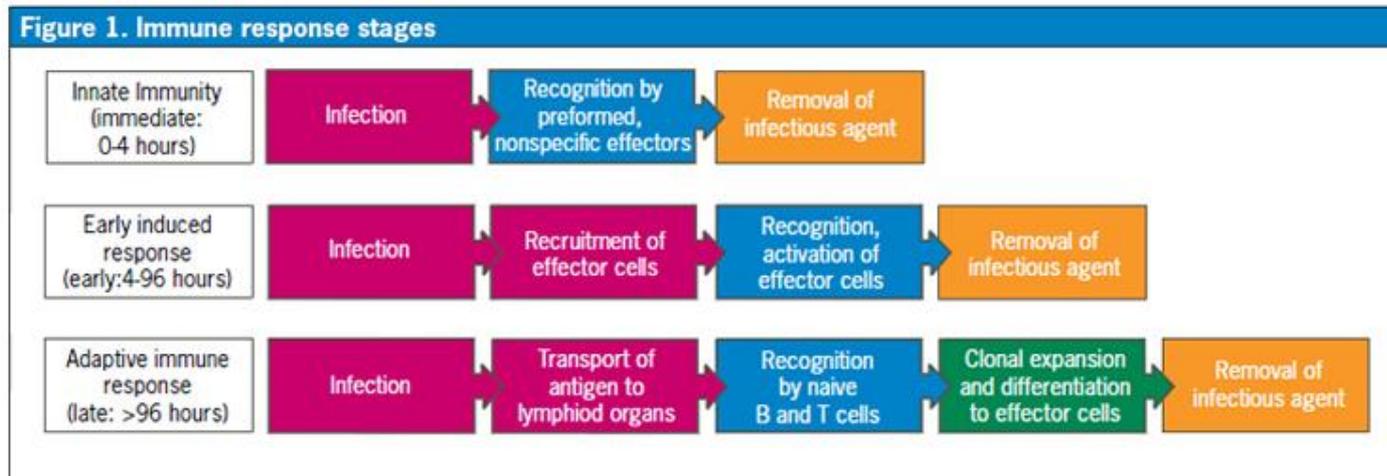
I **MECCANISMI DI DIFESA** che l'ospite adotta nei confronti di una specie batterica sono correlati alla sua struttura, in particolare alla sua parete cellulare ed al modo con cui attua la sua patogenicità.

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

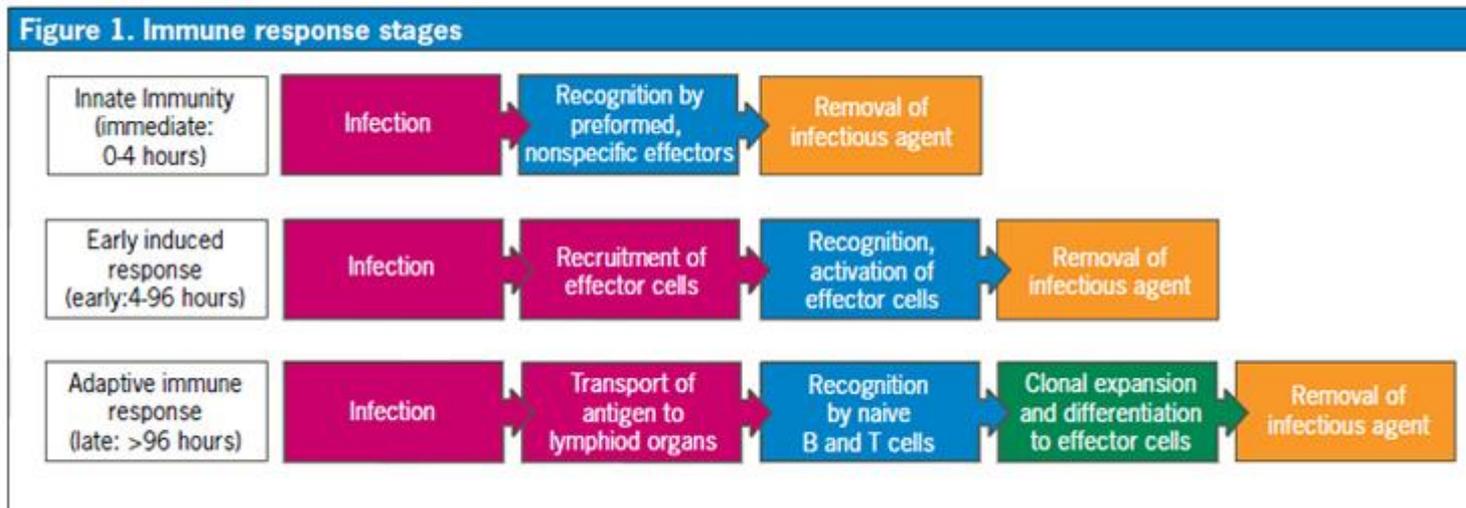
- ✓ SONO AGENTI PATOGENI INTRACELLULARI OBBLIGATI
- ✓ Si diversificano per la complessità e strategie di replicazione. Alcuni causano infezioni acute e vengono eliminati dall'ospite, mentre altri persistono indefinitivamente dando luogo a malattie ad insorgenza tardiva.

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

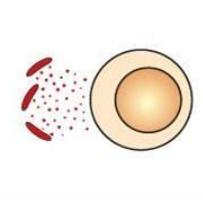
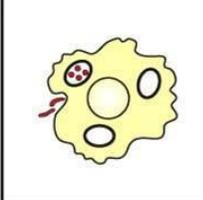
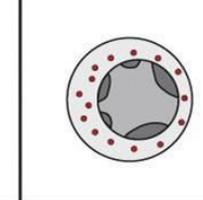
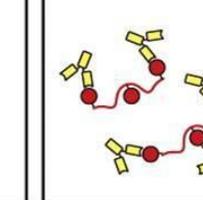
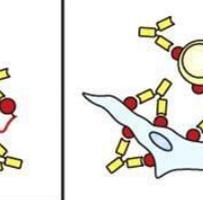
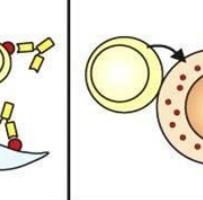
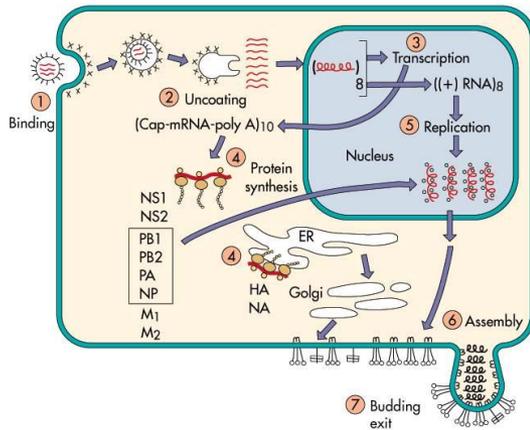
	Direct mechanisms of tissue damage by pathogens			Indirect mechanisms of tissue damage by pathogens		
	Exotoxin production	Endotoxin	Direct cytopathic effect	Immune complexes	Anti-host antibody	Cell-mediated immunity
Pathogenic mechanism						
Infectious agent	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus 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

- **Incubazione:** Dopo l'infezione da un virus influenzale, il periodo di incubazione può variare, ma generalmente si aggira tra 2 e 14 giorni. Durante questo periodo, il virus si infiltra nelle cellule dell'ospite senza manifestare sintomi evidenti.
- **Infettività:** Le persone infette, sono contagiose da un giorno o due prima che i sintomi compaiono, fino a circa cinque giorni dopo l'inizio della sintomatologia, talvolta fino a 10 giorni dopo.
- **Manifestazione dei sintomi:** I sintomi tipici dell'influenza, come febbre, brividi, tosse secca, congestione nasale, dolore muscolare, stanchezza e, nei casi più gravi, difficoltà respiratoria, iniziano a manifestarsi dopo l'incubazione. Questi sintomi possono variare in intensità e durata tra le persone [1](#).
- **Durata della malattia:** La durata media dell'influenza varia, ma solitamente si tratta di una malattia di breve durata, che può durare da pochi giorni a una settimana. Tuttavia, in alcuni casi, può estendersi fino a due settimane [1](#).
- **Ripresa:** Dopo la fase acuta della malattia, ci possono essere sintomi residui come stanchezza, dolore muscolare e congestione nasale per diversi giorni. Questi sintomi residui sono noti come "fase post-infiammatoria" [1](#).

Risposta immune verso il virus dell'Influenza



- **Giorno 0:** Il virus dell'influenza entra nel corpo e infetta le cellule dell'ospite

- **Giorno 1-2:** Le cellule infette rilasciano interferoni e altre citochine che reclutano e attivano i fagociti come i macrofagi

- **Giorno 2-4:** I fagociti inglobano e distruggono le cellule infette, presentando gli antigeni virali alle cellule T helper

- **Giorno 2-5:** I linfociti NK riconoscono e distruggono direttamente le cellule infette

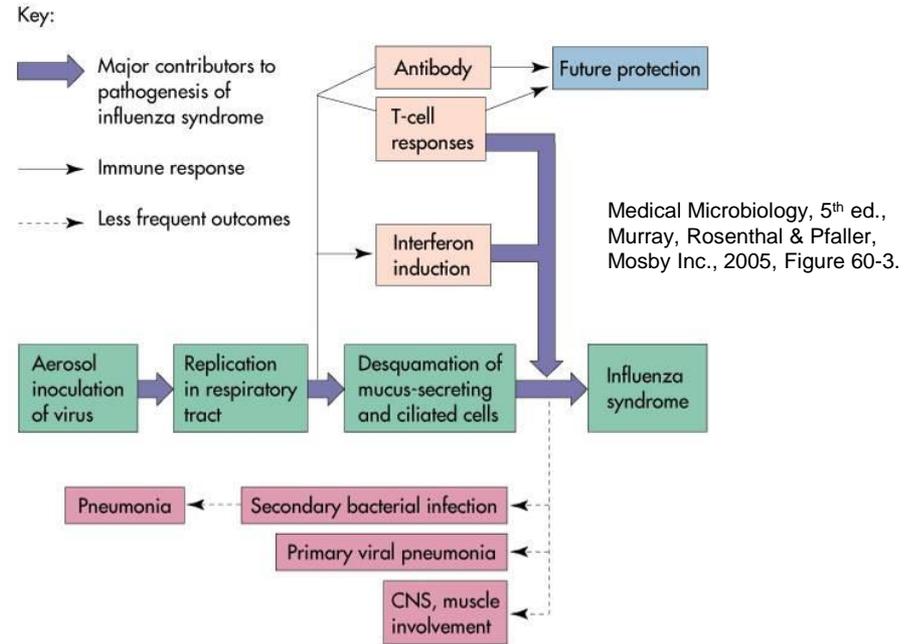
- **Giorno 5-8:** Le cellule T helper attivano anche i linfociti T killer che distruggono direttamente le cellule infette

- **Giorno 4-7:** Le cellule T helper attivano i linfociti B per produrre anticorpi contro gli antigeni virali

- **Giorno 7-10:** Gli anticorpi si legano ai virus dell'influenza, facilitandone la fagocitosi e bloccandone l'infezione di nuove cellule

- **Giorno 10-14:** Si forma la memoria immunologica con linfociti B della memoria e linfociti T della memoria

- **MEMORIA:** In caso di reinfezione, la risposta immunitaria secondaria è più rapida ed efficace



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