



L'immunità anticorpo – mediata

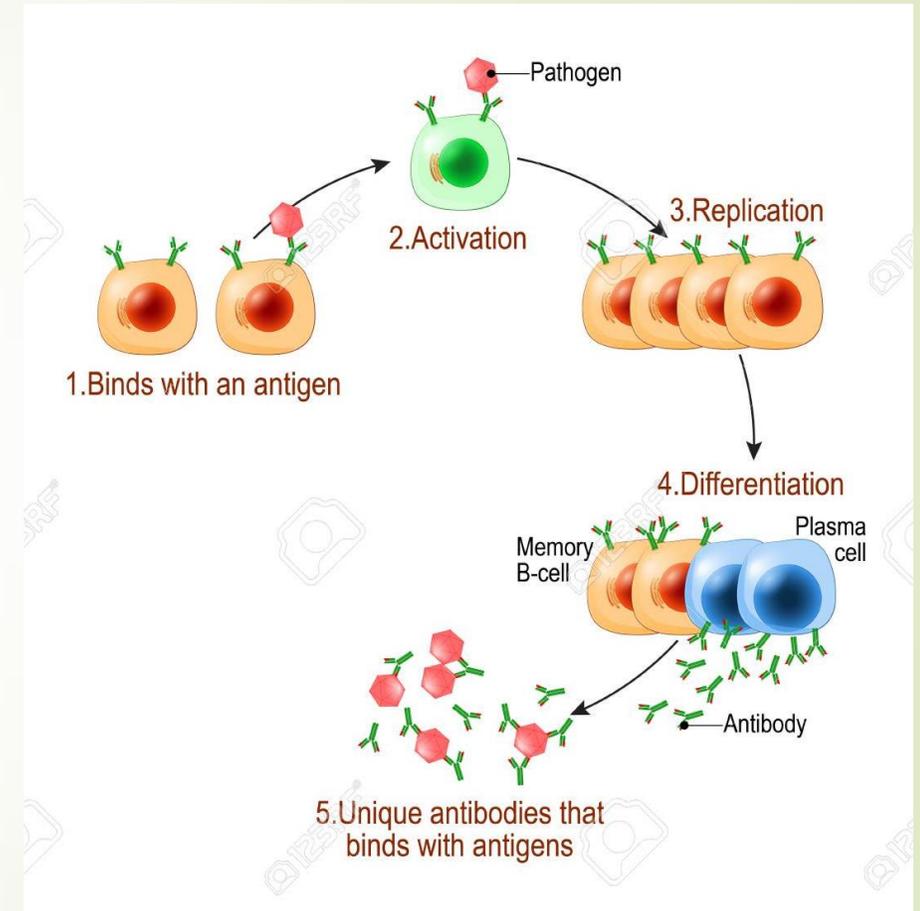
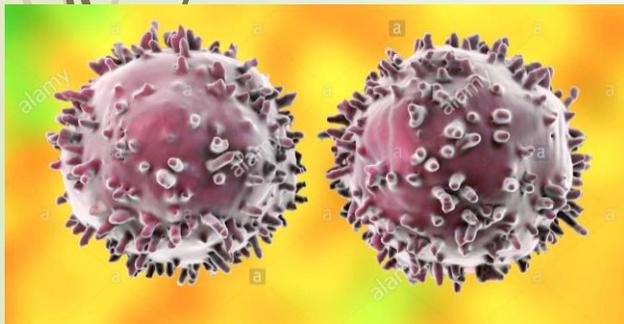
a cura di Antonio Incandela

diamo una definizione

La **risposta anticorpo-mediata** è un secondo esempio di **risposta immunitaria specifica**, cioè di una difesa che preveda il riconoscimento specifico di un patogeno che abbia superato le difese dell'immunità innata.

Essa prevede l'**attivazione**, la **divisione** e il **differenziamento** dei **linfociti B** nei linfonodi, nella milza o nei noduli linfatici, in presenza di un antigene estraneo

I linfociti si dividono generando cloni e si differenziano in **plasmacellule**, che secernono anticorpi i quali, attraverso il sangue e la linfa, raggiungono i siti di invasione



1- Fase di attivazione

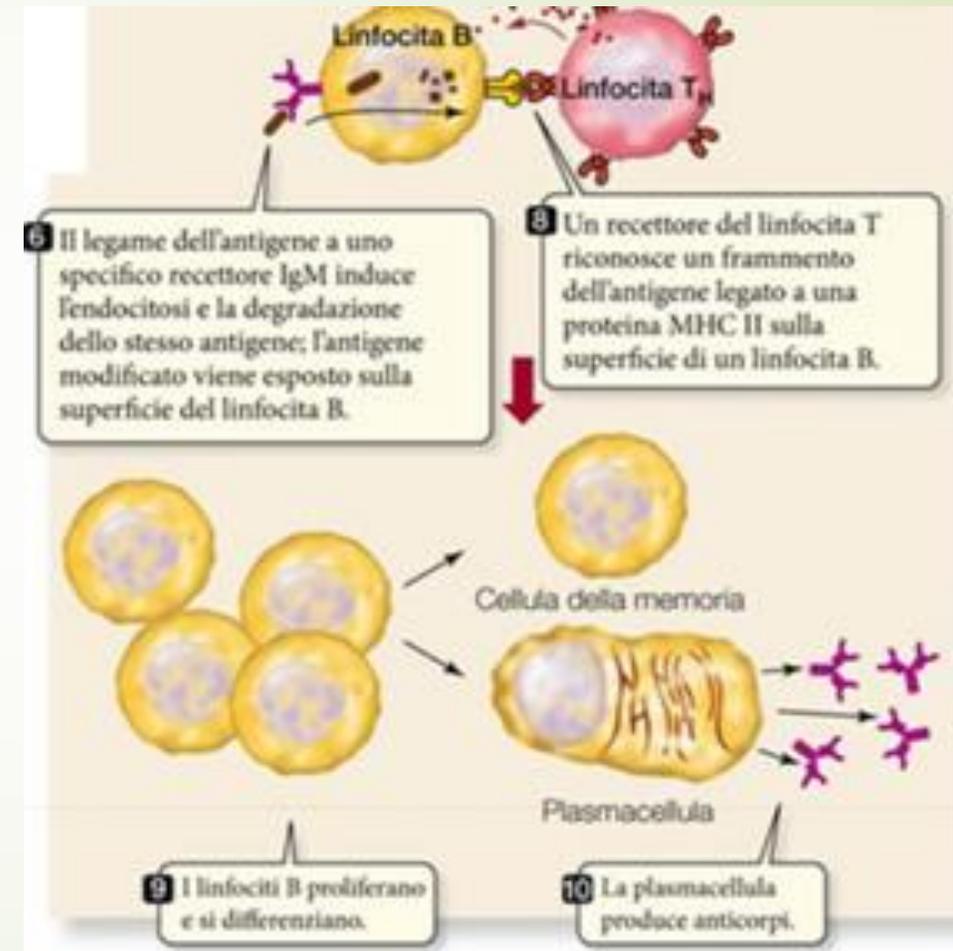
L'**attivazione dei Linfociti B** avviene grazie al legame tra loro recettori di membrana, chimicamente simili agli anticorpi secreti (immunoglobuline M e D), e l'antigene.

Tali recettori possono riconoscere antigeni non processati circolanti nella linfa, ma la loro risposta è più intensa con antigeni processati.

Processazione dell'antigene in un linfocita B

Una volta che l'antigene è stato riconosciuto dai recettori specifici, esso viene inglobato nel linfocita B, demolito in frammenti, legato a una proteina MHC e trasferito sulla membrana del linfocita B.

I linfociti T-helper riconoscono il complesso antigene-MHC e rilasciano i fattori di costimolazione (citochine tra cui IL-2) che stimolano la divisione e la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule



2-Fase di differenziamento

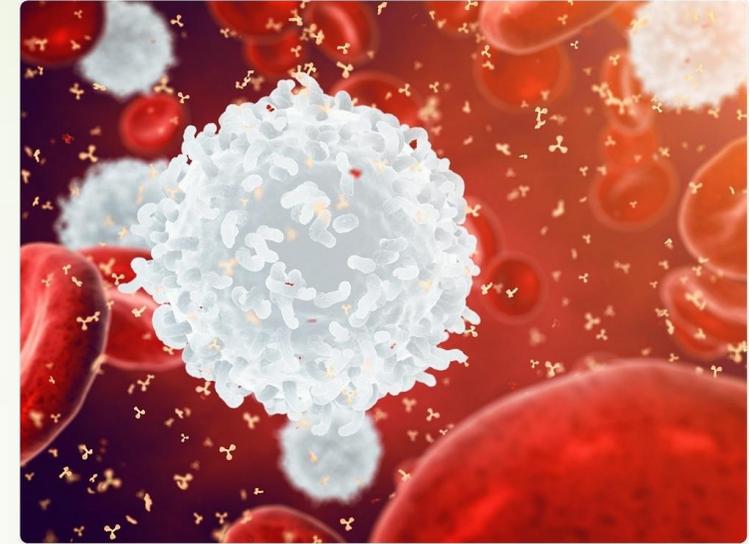
Il legame tra recettore e antigene a sé complementare attiva una cascata di segnali intracellulari che modificano l'espressione genica e, di conseguenza, il fenotipo cellulare dei linfociti B

Vengono, in particolare, attivati fattori di trascrizione che aumentano o iniziano la produzione di proteine specifiche.

A questa fase seguono:

- ❖ espansione clonale
- ❖ differenziazione in :
 1. **plasmacellule**, che secernono anticorpi i quali circolando attraverso sangue e linfa raggiungono i siti di invasione
 2. **linfociti B della memoria** che rimangono di riserva nel caso di future infezioni

Ogni plasmacellula secerne centinaia di milioni di anticorpi al giorno per 4-5 giorni, poi muore



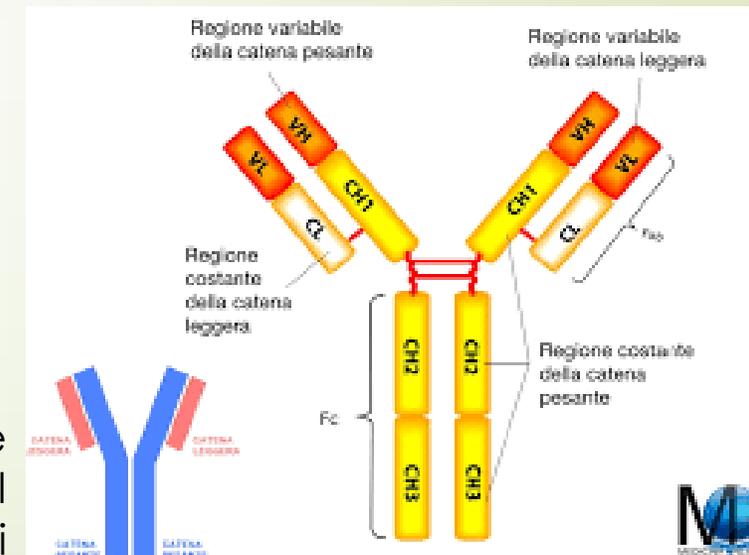
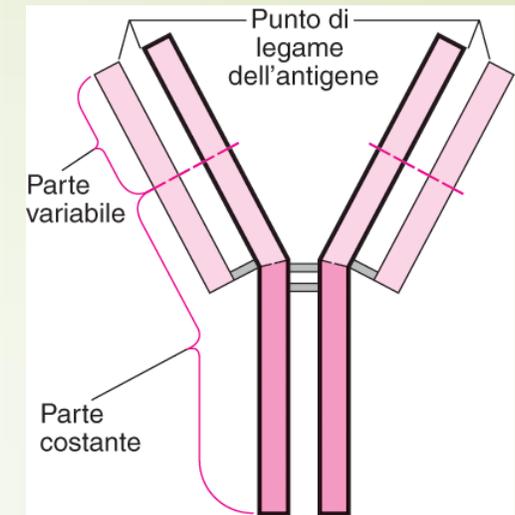
Gli anticorpi sono molecole prodotte in risposta ad un antigene e capaci di formare un legame specifico con la sostanza che li ha indotti (l'antigene). Chimicamente, sono delle glicoproteine che appartengono alla famiglia delle globuline (proteine globulari del siero)

Essi posseggono una peculiare struttura quaternaria che conferisce loro una forma a "Y": è proprio grazie a questa struttura che avviene il riconoscimento degli epitopi antigenici

L'unità base delle Ig è costituita da due tipi di catene proteiche e dal 4-18% di carboidrati

- vi sono due catene leggere denominate L (light) e due pesanti denominate H (heavy) unite tra loro soprattutto da ponti S-S ed in minor misura da forze non covalenti
- entrambe sono formate da una regione variabile (V) ed una regione costante (C)
- le regioni variabili di una catena pesante (VH) e di una leggera (VL) formano il sito di legame specifico per l'antigene

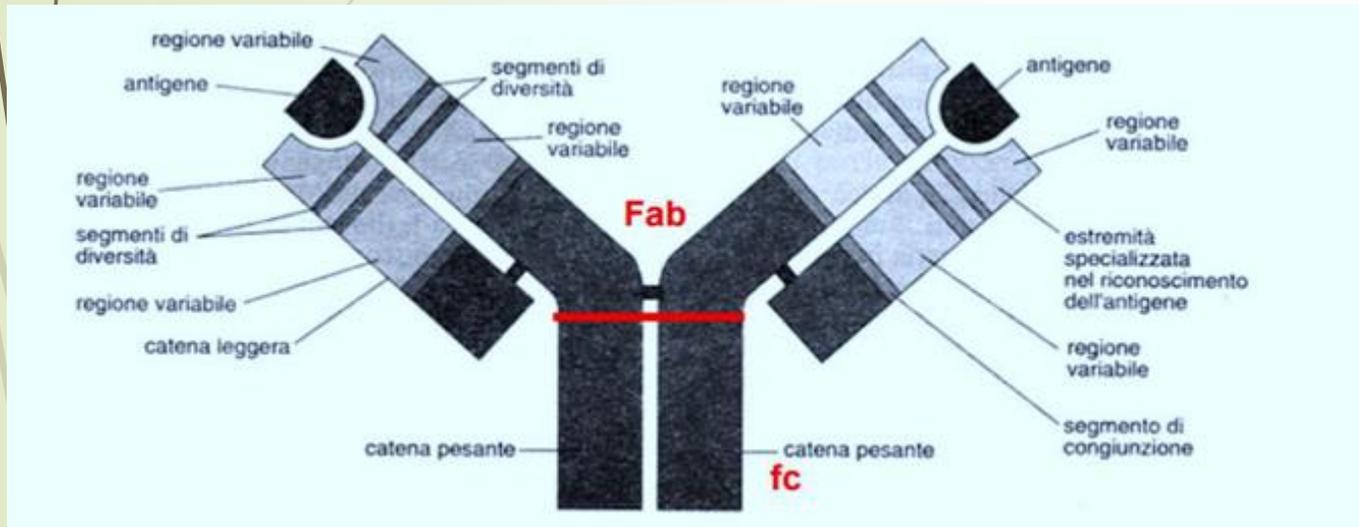
- sono presenti due siti di legame
- le regioni costanti non partecipano al riconoscimento dell'antigene ma alle **funzioni effettrici** degli anticorpi



Gli anticorpi

Enzimi proteolitici scindono l'anticorpo in due frammenti

- la **regione Fab** che è la porzione che lega l'antigene
- la **regione FC** che ha la capacità di legare il complemento



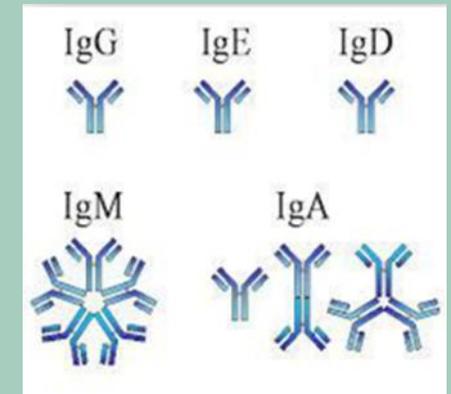
L'**opsonizzazione** è un fenomeno indotto dalle opsonine durante una risposta immunitaria in cui vi è l'attivazione del sistema del complemento, 30 proteine circolanti nel sangue e di membrana, capaci di interagire reciprocamente e con le membrane cellulari svolgendo molteplici attività.

Durante l'attivazione del complemento si ha inoltre il reclutamento di varie cellule immunocompetenti, come cellule fagocitarie (monociti, macrofagi, polinucleati), linfociti B e linfociti T.

Le classi di anticorpi

Si conoscono 5 classi di anticorpi con proprietà chimico-fisiche (peso molecolare, carica...), biologiche (**opsonizzazione**) e sierologiche (reazione con l'antigene) diverse che dipendono essenzialmente dalla struttura primaria delle catene pesanti

1. Catena γ IgG
2. Catena α IgA
3. Catena μ IgM
4. Catena δ IgD
5. Catena ϵ IgE



Le classi di anticorpi

IgM

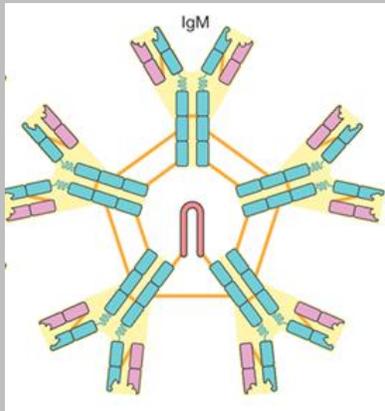
Sono le prime immunoglobuline ad essere prodotte nel feto e nelle infezioni specie se batteriche

Sono presenti in concentrazioni piuttosto basse (8-10%) e possono trovarsi in due forme:

1. **forma monomerica** presente sulla membrana del linfocita B maturo e che, insieme alle IgD, costituisce il recettore per l'antigene

2. **forma pentamerica** circolante nel siero con catene tenute insieme da ponti S-S e da una proteina detta **catena J**

Sono IgM gli anticorpi anti-A e anti-B del sistema ABO

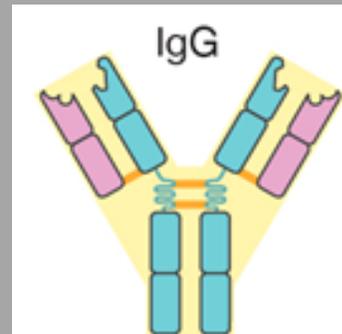


IgG

Costituiscono la principale componente delle immunoglobuline (80%) e sono anticorpi di lunga durata.

Si presentano come **monomeri** e si trovano liberi nel plasma e presenti anche nella linfa e nell'intestino

Sono in grado di attraversare la placenta fornendo al feto un'**immunità anticorpo - mediata naturale passiva.**

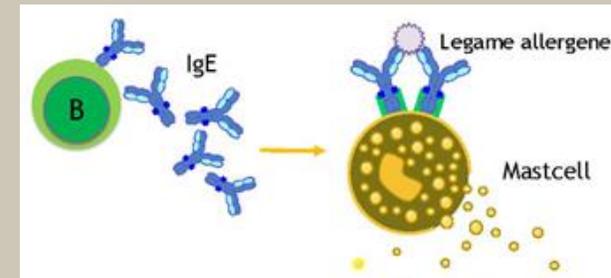


IgE

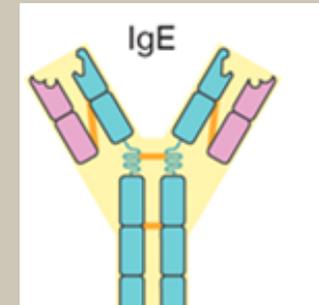
Rappresentano lo 0,003% degli anticorpi e sono presenti sui mastociti e sui basofili legate tramite il recettore per il frammento Fc.

Tali immunoglobuline innescano i processi infiammatori in seguito all'attacco di patogeni

Hanno un ruolo anche nei fenomeni allergici e il loro legame con gli antigeni induce i basofili e i mastociti che le trasportano a liberare istamina che promuove la reazione infiammatoria



Negli individui non allergici, una loro elevata concentrazione indica una infestazione di tipo Parassitario

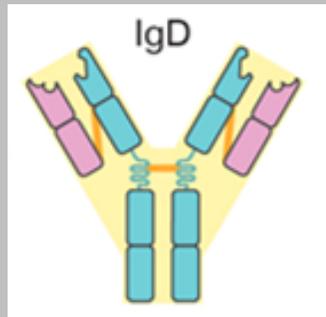
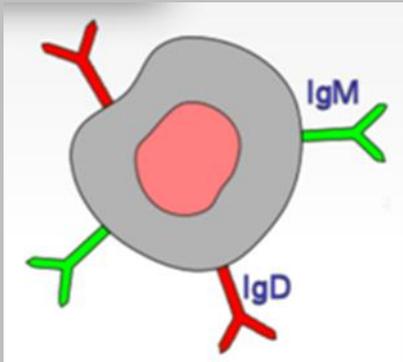


IgD

Tali immunoglobuline rappresentano lo 0,2% degli anticorpi e si trovano presenti nella linfa e sulla superficie dei linfociti B immaturi, insieme alle IgM, con funzione di recettori di superficie

Esse sono coinvolte nell'attivazione degli stessi linfociti B e nella loro maturazione verso lo stadio di plasmacellule

Non si ritrovano libere nel plasma



IgA

Seconda classe di Ig circolanti per abbondanza con circa il 10-15%

Esse si trovano in percentuale molto più alta nelle secrezioni (latte, saliva, lacrime, secrezioni nasali) e a livello delle mucose del tratto bronchiale e digerente dove, insieme al muco, impediscono l'aderenza dei microrganismi all'epitelio

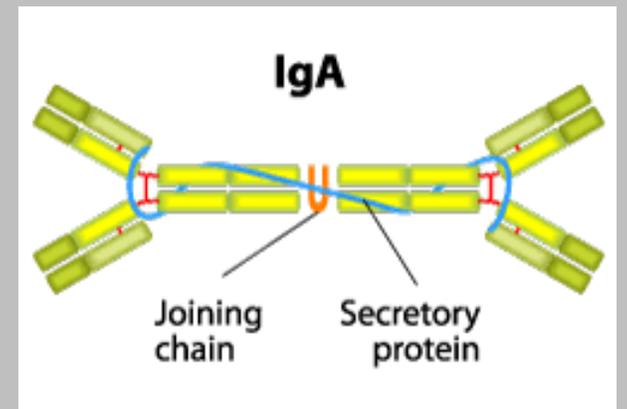
Le IgA si trovano in due forme:

1. **forma monomerica** come Ig di membrana
2. **forma dimerica** nel siero unite dalla catena J

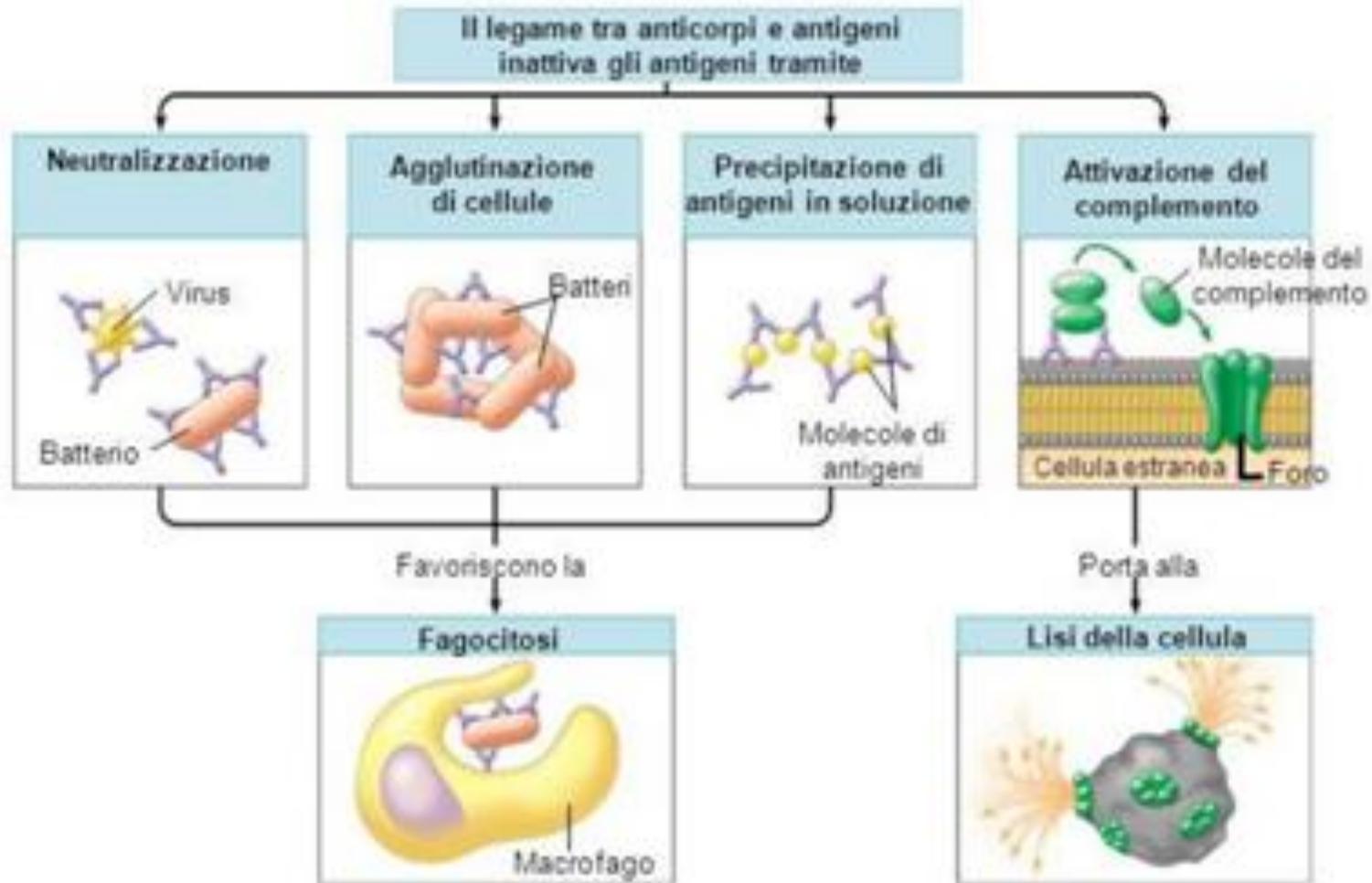
Esse forniscono protezione localizzata contro virus e batteri sulle mucose e diminuiscono con lo stress abbassando la resistenza alle infezioni

Le IgA dimeriche per passare attraverso le cellule epiteliali si legano ad una glicoproteina detta **componente secretorio** prodotta ed espressa sulla membrana di tali cellule e che funge da recettore

Le IgA presenti nel latte materno forniscono al neonato un'immunità anticorpo – mediata naturale passiva



Azioni degli anticorpi



Tutti gli anticorpi attaccano gli antigeni in uno o più dei seguenti modi:

- ❖ neutralizzazione dell'antigene
- ❖ immobilizzazione dei batteri
- ❖ agglutinazione dell'antigene
- ❖ precipitazione dell'antigene
- ❖ attivazione del complemento
- ❖ intensificazione della fagocitosi



Neutralizzazione dell'antigene: gli anticorpi si legano a siti specifici di virus o tossine batteriche impedendo loro di danneggiare le cellule

Immobilizzazione dei batteri: alcuni anticorpi causano la perdita della mobilità batterica, limitando la diffusione nei tessuti vicini

Agglutinazione dell'antigene: ogni anticorpo lega due antigeni alla volta causando il raggruppamento di patogeni in complessi voluminosi facilmente ingeribili dai fagociti

Precipitazione: a volte i complessi prodotti per agglutinazione sono insolubili e precipitano per poi essere attaccati dai fagociti

Attivazione del complemento: i complessi antigene-anticorpo attivano le proteine del complemento che poi rimuovono i microbi tramite opsonizzazione e citolisi

Intensificazione della fagocitosi: quando l'antigene si lega alla porzione variabile dell'anticorpo, questo agisce da marcatore e attrae i fagociti



Risposta immunitaria adattativa

Si presentano due tipi di risposta immunitaria adattativa:

1. risposta primaria
2. risposta secondaria

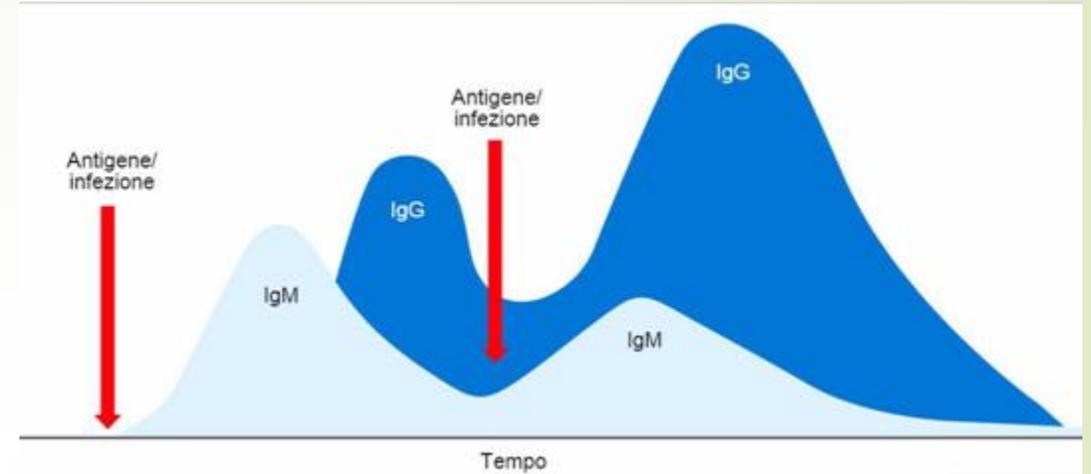
Risposta primaria

- dopo il primo contatto con l'antigene, per alcuni giorni non saranno presenti anticorpi specifici
- poi i livelli di anticorpi aumentano (prime le IgM e poi le IgG), successivamente vi è una nuova diminuzione
- occorrono diversi giorni per attuare una risposta immunitaria intensa

Risposta secondaria

- in seguito ad un nuovo incontro con lo stesso antigene, c'è una rapida divisione delle cellule della memoria e un intervento immediato e massivo delle IgG o dei linfociti T citotossici
- è più rapida e intensa della risposta primaria
- gli anticorpi prodotti sono più numerosi ed efficaci di quelli della risposta primaria
- le cellule della memoria possono vivere per anni e, in seguito ad un nuovo incontro con lo stesso antigene, si dividono rapidamente

Il **titolo anticorpale** è l'inverso della più alta diluizione del siero del paziente che mantiene attività rilevabile nei confronti di un antigene noto. Esso rappresenta la misura della memoria immunologica e si presenta notevolmente superiore nella risposta secondaria (soprattutto IgG)



Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono un insieme di anticorpi identici fra loro in quanto sono prodotti da linee cellulari provenienti da un solo tipo di cellula immunitaria (quindi un clone cellulare). Dato un qualsiasi antigene, è possibile creare uno o più anticorpi monoclonali in grado di legare specificamente un suo determinante antigenico e questo comporta la possibilità di individuare, neutralizzare o purificare la sostanza in oggetto. Vengono utilizzati in Sierologia, branca della medicina di laboratorio che studia le reazioni antigene-anticorpo ove hanno sostituito gli anticorpi ricavati dal siero di donatori umani portatori di anticorpi naturali o da animali sensibilizzati.

Reazione sierologica di agglutinazione

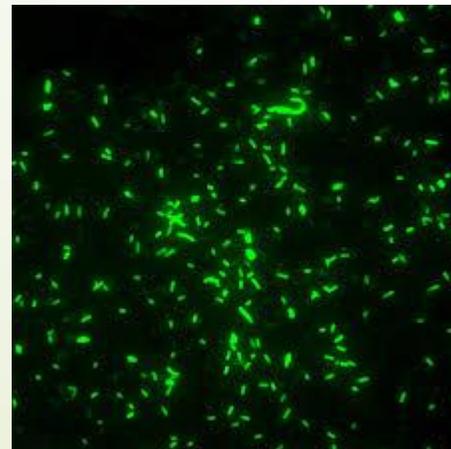
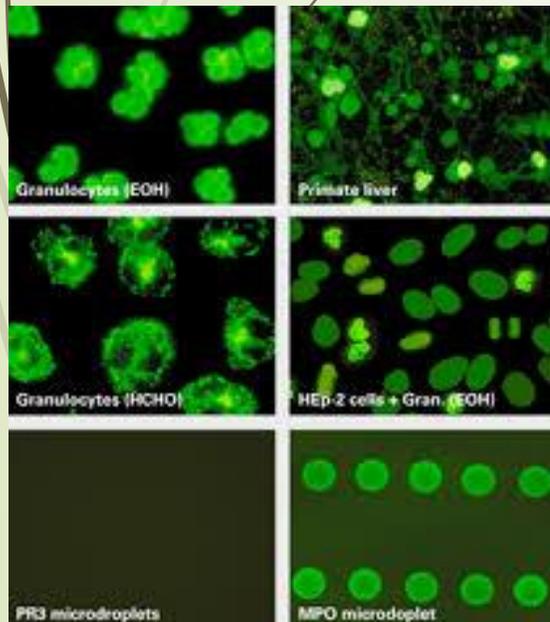
Consiste in un processo chimico – fisico, utilizzato per la determinazione degli antigeni dei gruppi sanguigni, grazie al quale gli anticorpi specifici provocano la formazione di agglomerati di antigene che precipitano.

Campione di sangue	Siero		Campione di sangue	Siero	
	Anti-A	Anti-B		Anti-A	Anti-B
Gruppo AB			Gruppo A		
Gruppo B			Gruppo O		

Reazione sierologica di immunofluorescenza

Tecnica utilizzata per la rilevazione di determinati antigeni presenti in un tessuto o nelle cellule, o di anticorpi presenti nel plasma, che fa uso di anticorpi fluorescenti specifici per l'antigene.

La reazione immunitaria antigene-anticorpo sarà visibile mediante un microscopio a fluorescenza.



Dosaggio immunologico o immunoassay

Test biochimico utilizzato per la ricerca di marker tumorali, vitamine, ormoni, antigeni virali, dosaggi anticorpali in fluidi biologici (siero o urina), attraverso l'uso di un anticorpo o di un antigene.

Ha il vantaggio di un'elevata specificità e sensibilità.



Il test di gravidanza si basa sulla presenza nelle urine dell'ormone HCG (gonadotropina corionica umana) uno dei primi segnali della gravidanza: se quest'ormone viene rilevato dal legame con l'anticorpo specifico, il test è positivo.