



L'immunità cellulo – mediata

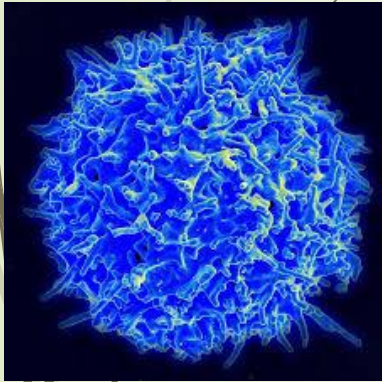
a cura di Antonio Incandela

La risposta cellulo -mediata

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

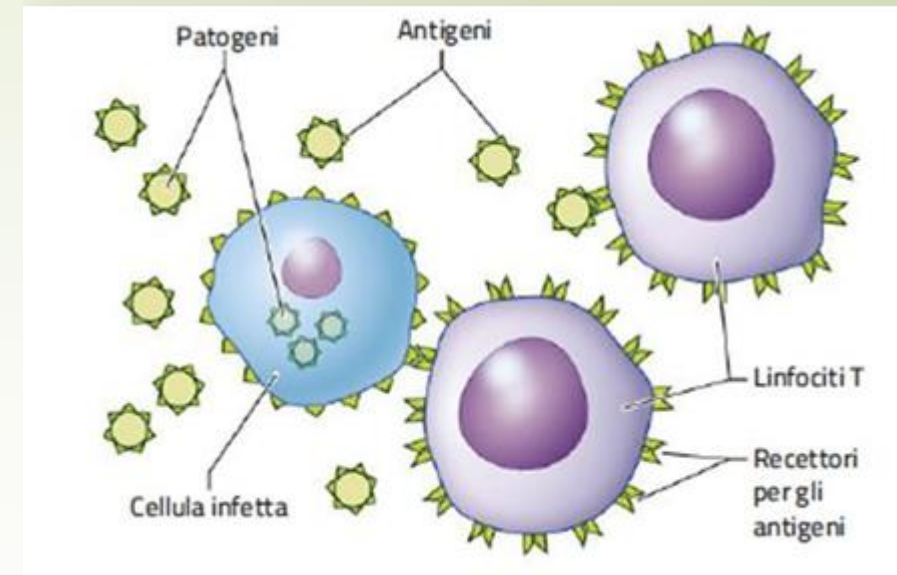
Essa è diretta principalmente contro cellule del self infettate da virus, da batteri intracellulari, parassiti eucarioti come funghi o protozoi.

Agisce inoltre contro le cellule tumorali o in presenza di altri fattori in grado di alterare le cellule del self rendendole anomale e gioca un ruolo importante anche nel rigetto degli organi trapiantati



linfociti T - Timo dipendenti

Sono i linfociti alla base dell'immunità mediata da cellule, la cui maturazione inizia nel midollo osseo per poi passare al timo e avviene attraverso fasi che comprendono riarrangiamenti, proliferazione e selezione. Sono specializzati nel riconoscimento di microrganismi intracellulari e riconoscono un antigene solo se complessato con le proteine di membrana di una cellula e non quindi nella sua forma solubile. Posseggono un sistema di recettori glicoproteici detti TCR o CD, tramite i quali riescono a riconoscere l'antigene



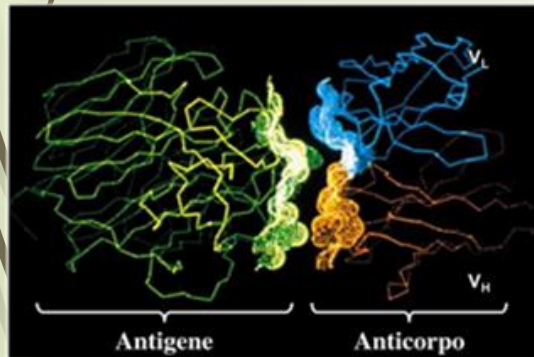
Il ruolo del timo nello sviluppo dei linfociti T fu inizialmente scoperta con la Sindrome di Di George nella quale l'assenza congenita dell'organo causa un basso numero di linfociti T in circolo e, di conseguenza, una risposta immunitaria notevolmente depotenziata. Il timo viene normalmente popolato dai precursori delle cellule T provenienti dal fegato fetale o dal midollo osseo già nei primi mesi di vita intrauterina.

Il termine **antigene** deriva dall'abbreviazione di *Antibody generating*, molecola che innesca nell'organismo la produzione di anticorpi e/o linfociti T specifici in quanto riconosciuta come non propria cioè non self o estranea.

L'antigene contiene sempre piccole parti chiamate determinanti antigenici o **epitopi** che legano ognuno un anticorpo specifico

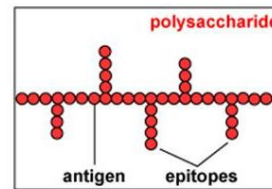
L'antigene può essere:

- solubile (proteine o polisaccaridi)
- corpuscolato (batteri o cellule)

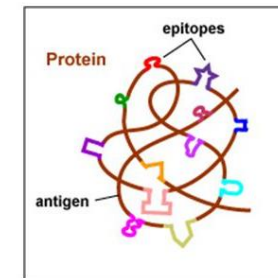


Epitopi di un antigene

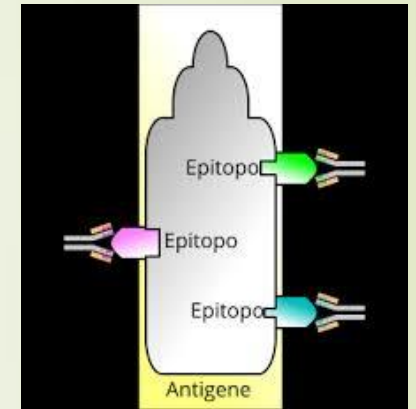
Porzione di antigene che reagisce con i recettori presenti sui linfociti o con gli anticorpi.



Molti epitopi ma poco specifici



Molti epitopi con differente specificità



Possono agire da antigeni:

- microrganismi completi
- componenti dei batteri, virus o altri microrganismi (flagelli, capsula, pareti cellulari, tossine....)
- componenti chimiche dei pollini, degli alimenti, albume d'uovo, proteine di tessuti e organi trapiantati o presenti sulla superficie di globuli rossi trasfusi

Il Complesso maggiore di istocompatibilità e le proteine MHC

Il **complesso maggiore di istocompatibilità** è un gruppo di geni localizzato sul braccio corto del cromosoma 6.

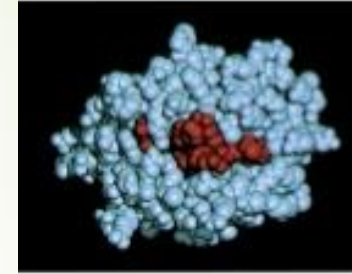
Nell'uomo l'MHC prende il nome di **Human leukocyte antigen (HLA)**.

I prodotti genici tipici di tale complesso sono, ad esempio, le **proteine MHC di classe II** che si trovano solo sulle **cellule APC (Antigen Presenting Cell)** del sistema immunitario (**cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B**), le quali legano molecole tipiche del patogeno e le espongono sulla membrana.

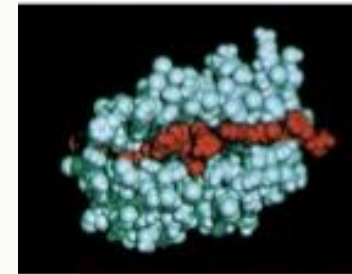
Prendono così funzione di antigeni che rendono visibili le cellule infette ai recettori dei linfociti T.

Tale sistema di istocompatibilità è, anche, formato da molecole (**Proteine MHC di classe I**) collocate sulla superficie di ogni nostra cellula nucleata che agiscono come antigeni: a contatto col sistema immunitario di un altro soggetto, generano una risposta immunitaria poiché riconosciute come estranee.

Il sistema dell'HLA è, così, alla base del rigetto nel trapianto. Se le cellule del tessuto trapiantato non hanno i medesimi antigeni HLA del ricevente (ovvero il tessuto non è HLA-compatibile), il tessuto viene riconosciuto come estraneo, offensivo, e rigettato.



Proteina MHC di classe I



Proteina MHC di classe II

Le **proteine MHC di classe I** sono riconosciute dai recettori CD8 dei linfociti T citotossici

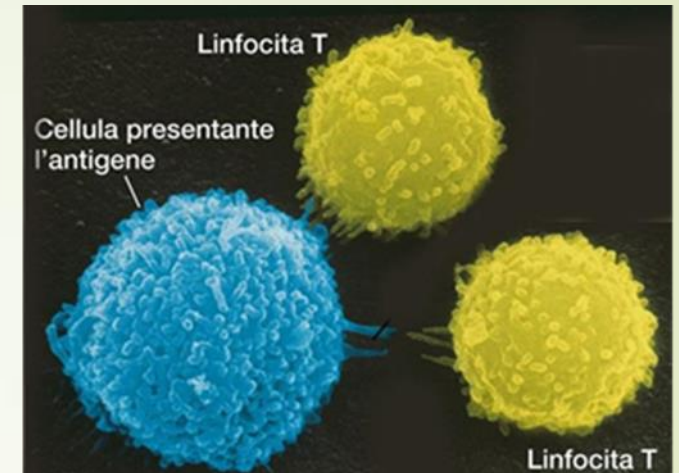
Le **proteine MHC di classe II** sono riconosciute dai recettori CD4 dei linfociti T helper

Le cellule APC, la processazione e la presentazione dell'antigene

Le **cellule APC** sono cellule dell'organismo con la capacità di catturare l'antigene presente nei tessuti, di **processarlo** - ovvero di donargli le caratteristiche strutturali adatte a legarsi alle molecole MHC - e di **presentarlo** sulla superficie cellulare.

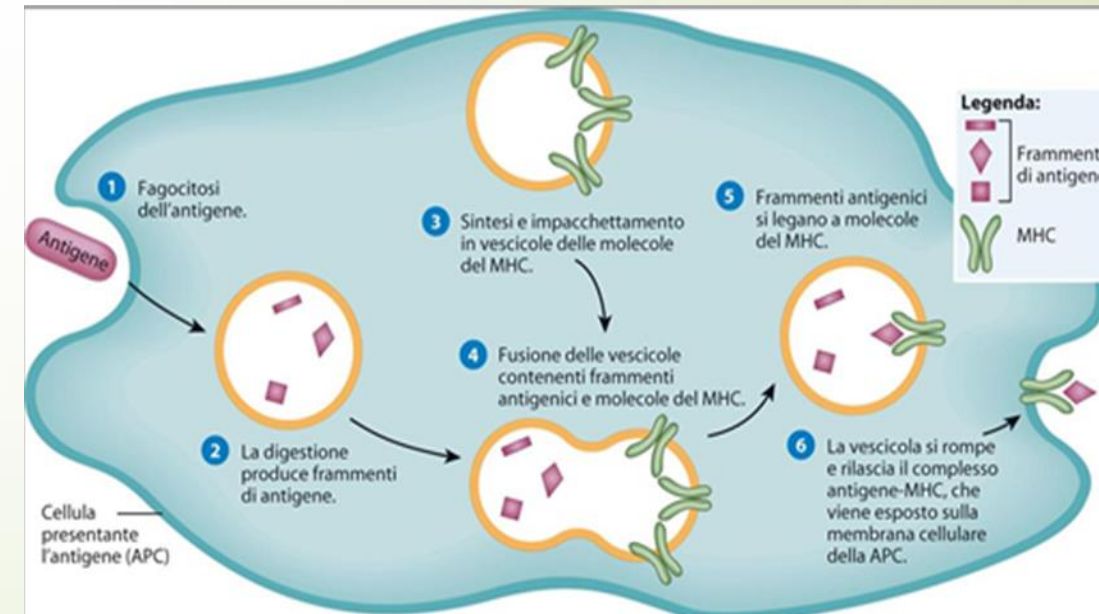
Esempi di APC sono le **cellule dendritiche**, i **macrofagi** ed i **linfociti B**.

Le **cellule dendritiche** sono le più efficaci e le uniche capaci di spostarsi nei linfonodi una volta catturato l'antigene e di presentarlo ai linfociti T per attivarli.



Fasi della processazione e della presentazione dell'antigene

1. fagocitosi dell'antigene da parte dell'APC
2. digestione dell'antigene in frammenti peptidici)
3. sintesi di molecole dell'MHC da parte del R.E.R e impacchettamento in vescicole
4. fusione delle vescicole contenenti i frammenti con quelle contenenti le molecole MHC
5. legame dei frammenti antigenici all'MHC
6. inserimento del complesso antigene-MHC nella membrana plasmatica



Tipi di processazione e l'attivazione linfocitaria

Si conoscono due tipi di **processazione** dell'antigene che dipendono dalla posizione di quest'ultimo all'interno della APC:

1. **prodotti di origine citoplasmatica** → espressione su molecole **MHC I** → Attivazione di **Linfociti T CD8 o linfociti citotossici**
2. **prodotti di origine extracellulare** → espressione su molecole **MHC II** → Attivazione di **Linfociti T CD4 o linfociti Helper** che stimolano i linfociti B

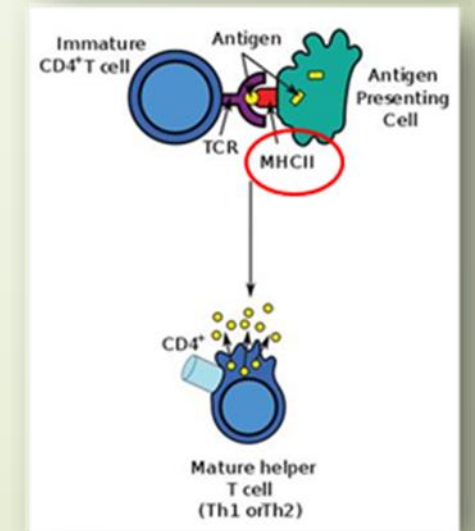
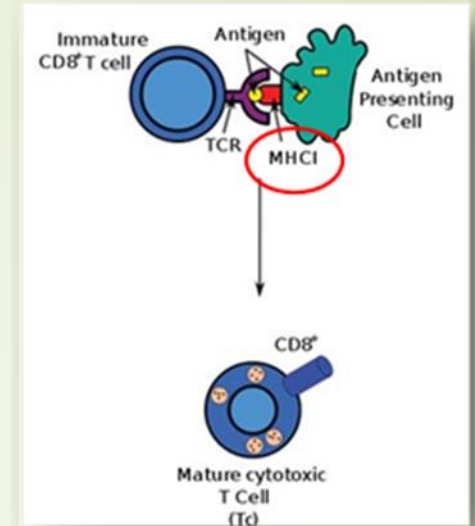
Attivazione linfocitaria

Affinché si abbia, negli organi linfoidi secondari (tonsille, linfonodi), l'attivazione linfocitaria sono necessari due segnali:

1. il riconoscimento di un antigene processato presentato da un APC
2. la costimolazione da parte dell' interleuchina 2 -IL-2

L' Ag processato dalla APC si lega a un linfocita specifico T inattivo grazie ad un recettore antigenico, e tale legame provoca la proliferazione e la differenziazione in T attivi e T della memoria I

Il linfocita T si ingrandisce e si divide molte volte, producendosi una progenie di linfociti identici (cloni) capaci di riconoscere lo stesso antigene (espansione clonale)



La **tolleranza immunologica** è la mancata risposta dei linfociti nei confronti di un antigene.

Un individuo in condizioni normali è tollerante verso i propri antigeni, fenomeno noto come **tolleranza verso il self**, che costituisce una proprietà fondamentale del sistema immunitario. Questo è possibile perché i linfociti che riconoscono, tramite il proprio recettore per l'antigene, un antigene self vengono inattivati, subiscono modificazioni nella loro specificità o muoiono per apoptosi.

Se non esistesse il fenomeno della tolleranza immunologica un clone linfocitario con specificità verso un antigene self potrebbe scatenare una risposta immunitaria contro quell'antigene provocando un danno tissutale e mettendo a rischio la salute dell'individuo. Tale risposta immunitaria anomala verso antigeni self può sfociare in una patologia autoimmune.

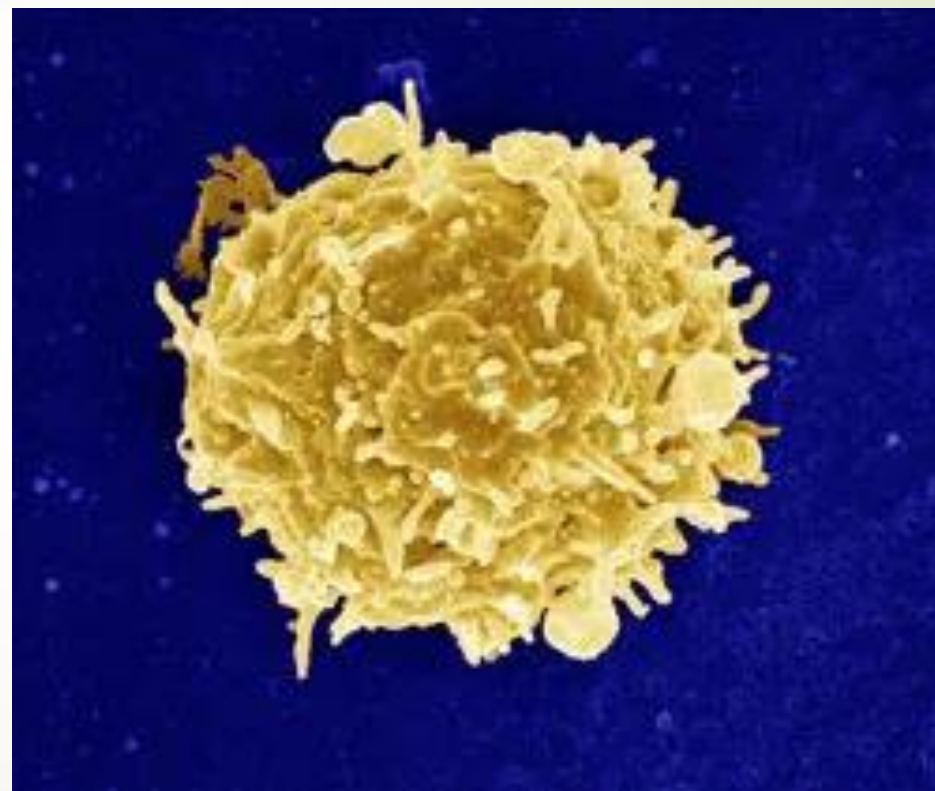
Un antigene che induce tolleranza viene detto **tollerogeno** mentre un antigene che induce una risposta immunitaria viene detto **immunogeno**.

Si può indurre tolleranza facendo riconoscere gli antigeni durante la vita fetale o neonatale.

Se un topo adulto A riceve un trapianto di pelle da un topo B geneticamente diverso si avrà reazione immunitaria per via del mancato riconoscimento dell'MHC; se invece il topo A riceve cellule del tessuto di B durante la vita fetale non si ha reazione (il feto è immunodeficiente)

Esistono quattro tipi principali di linfociti T :

1. linfociti T citotossici
2. linfociti T suppressor
3. linfociti T helper
4. linfociti T della memoria

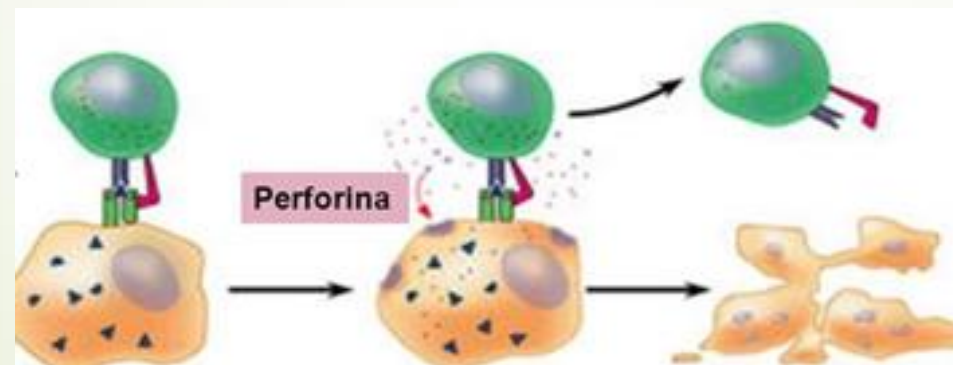
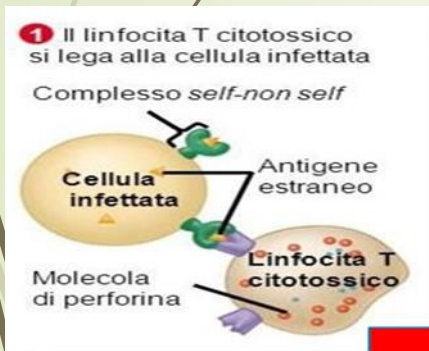


1. linfociti T citotossici

I **linfociti T citotossici** o **CD8** uccidono le cellule bersaglio infettate da virus o batteri, che espongono **antigeni** microbici sulla superficie, le cellule tumorali e le cellule trapiantate



Dopo essersi divisi, lasciano gli organi linfoidi e migrano verso i siti di infezione o tumorali secernendo direttamente i **granzimi**, enzimi dei granuli, che inducono l'**apoptosi** o secernendo **perforina**, che provoca la **citólisi** delle cellule bersaglio poiché si inserisce nella loro membrana creando canali che fanno entrare il fluido extracellulare



I meccanismi con cui i linfociti CD8 estrinsecano la loro citotossicità fanno sì che non vengano danneggiate le cellule vicine grazie alla formazione di uno **spazio chiuso** fra linfociti e cellula bersaglio, nel quale rilasciare gli enzimi che andranno a distruggere solo la cellula infetta.

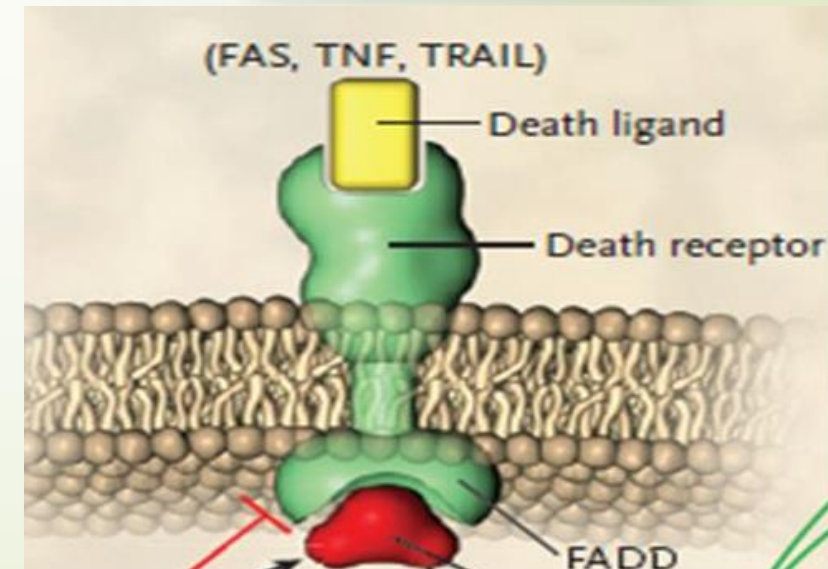
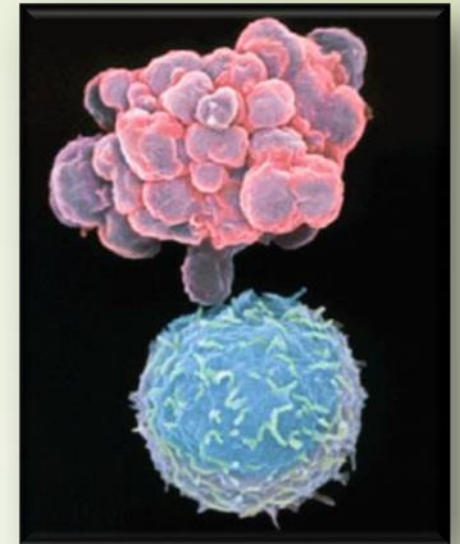
2. Linfociti T suppressor

I **linfociti T suppressor** svolgono la funzione di inibire la risposta immunitaria B e T, in modo che non risulti eccessiva e pericolosa per l'organismo

Essi inducono l'apoptosi in linfociti attivati senza un reale bisogno, tramite il **ligando Fas (FasL)** e il recettore per IL-2 ad altissima affinità in maniera da sottrarlo ai linfociti TH1 che attivano i macrofagi

Il **recettore FAS** (recettore di morte FAS) è un recettore della membrana cellulare che, se attivato da specifici ligandi scatena l'apoptosi della cellula.

È il recettore di morte più intensamente studiato nelle ricerche sul cancro.

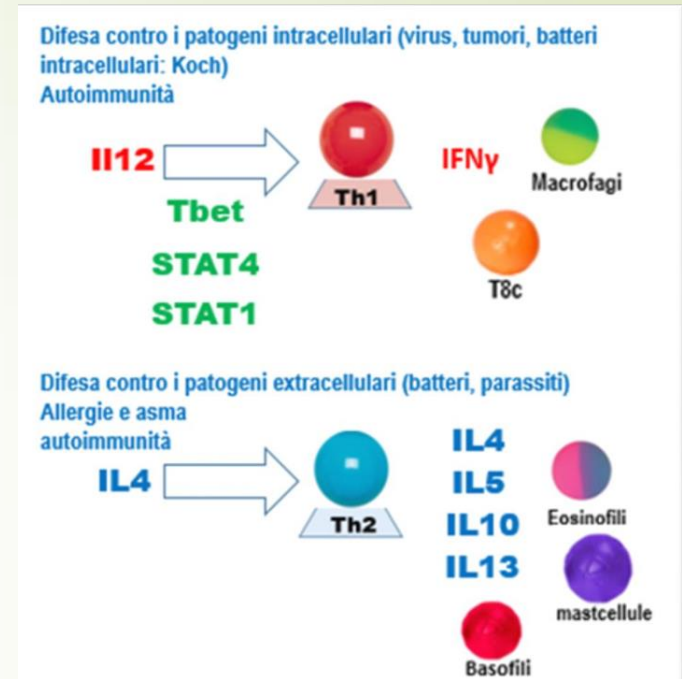


3. Linfociti T helper

I **linfociti T helper Th** o **CD4** devono il loro nome all'aiuto che forniscono alle altre cellule del sistema immunitario per combattere l'invasore.

In particolare:

- rilasciano la proteina costimolatrice interleuchina 2 (IL2) che accelera l'attivazione e la divisione dei linfociti T
- rilasciano proteine che attirano i fagociti e migliorano la capacità di fagocitosi dei macrofagi
- stimolano la maturazione dei linfociti B in plasmacellule, la produzione di anticorpi e lo sviluppo delle cellule NK



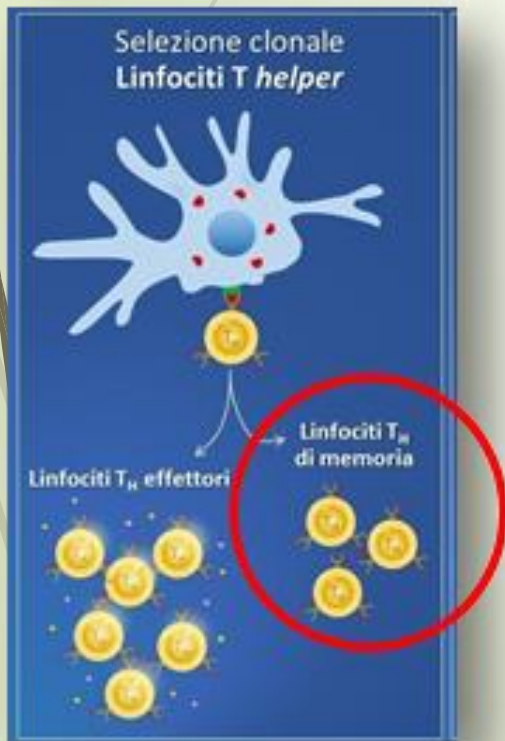
Dopo attivazione da parte delle cellule APC si sviluppano vari tipi di T helper che si specializzano nella produzione di citochine specifiche

Si individuano due fenotipi principali: **Th1** e **Th2** in grado di reciprocamente autoregolarsi

- ❖ I **Th1 regolano le risposte cellulo-mediate citotossiche**, si differenziano in presenza di **IL12**, producono **IFN γ** attivatore dei macrofagi che distruggono i patogeni intracellulari
- ❖ I **Th2 regolano l'immunità umorale e le risposte allergiche**, si differenziano in presenza di **IL4** e sono caratterizzati dalla produzione di interleuchine che attivano i linfociti B responsabili della difesa contro patogeni extracellulari

4. linfociti T della memoria

I **linfociti T della memoria** rimangono a lungo (anche anni) nel tessuto linfatico dopo la prima infezione, conservando la capacità di riconoscere l'antigene in modo da poterlo combattere rapidamente in caso di nuova invasione (risposta secondaria)



L'HIV è in grado di infettare i linfociti T Helper CD4 di memoria, a vita lunga, che costituiscono il più importante dei compartimenti cellulari di riserva del virus in cui non è in grado di replicarsi, ma nei quali è sempre presente con una copia del proprio genoma integrato nel DNA della cellula.

Questo serbatoio virale sarebbe il principale responsabile della persistenza dell'infezione anche in corso di una efficace terapia, rappresentando in questo modo il più importante ostacolo alla eradicazione dell'infezione.