

Immunità innata

2

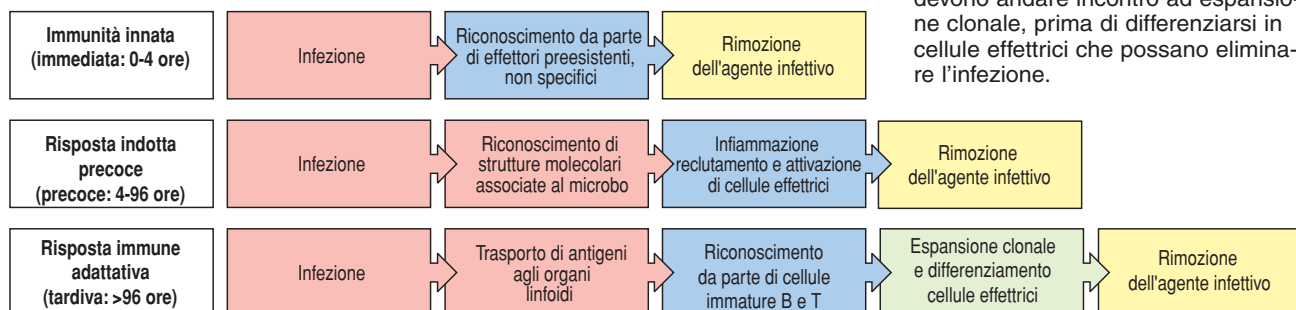


Fig. 2.1 La risposta ad un'infezione iniziale si verifica in tre fasi. I meccanismi effettori che rimuovono l'agente infettivo (per esempio, i fagociti e il complemento) sono simili o identici in ciascuna fase, ma le prime due fasi dipendono dal riconoscimento di patogeni da parte di recettori, codificati dalla linea germinale del sistema immunitario innato, mentre l'immunità adattativa utilizza recettori antigene-specifici variabili, prodotti come risultato di riarrangiamenti di segmenti genici. L'immunità adattativa interviene più tardi, perché le poche cellule B e T specifiche per i patogeni invasori devono andare incontro ad espansione clonale, prima di differenziarsi in cellule effettrici che possano eliminare l'infezione.

Modi di infezione per i patogeni			
Via di entrata	Modo di trasmissione	Patogeno	Malattia
Superficie delle mucose			
Vie aeree	Gocce di vapore inalato	Influenza virus	Influenza
	Spore	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite da meningococco
		<i>Bacillus anthracis</i>	Inalazione antrace
Apparato gastrointestinale	Cibo o acqua contaminato	<i>Salmonella typhi</i>	Febbre tifoide
		Rotavirus	Diarrea
Apparato riproduttivo	Contatto fisico	<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide
		HIV	AIDS
Epiteli esterni			
Superficie esterna	Contatto fisico	<i>Trichophyton</i>	Piede d'atleta
Ferite e abrasioni	Abrasioni minori pelle	<i>Bacillus anthracis</i>	Antrace cutaneo
	Punture ferite	<i>Clostridium tetani</i>	Tetano
	Cura animali infetti	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
Puntura di insetti	Punture zanzara (<i>Aedes aegypti</i>)	Flavivirus	Febbre Gialla
	Puntura	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Malattia di Lyme
	Punture zanzara (<i>Anopheles</i>)	<i>Plasmodium</i> spp.	Malaria

Fig. 2.2 I patogeni infettano l'organismo in modi molto diversi.



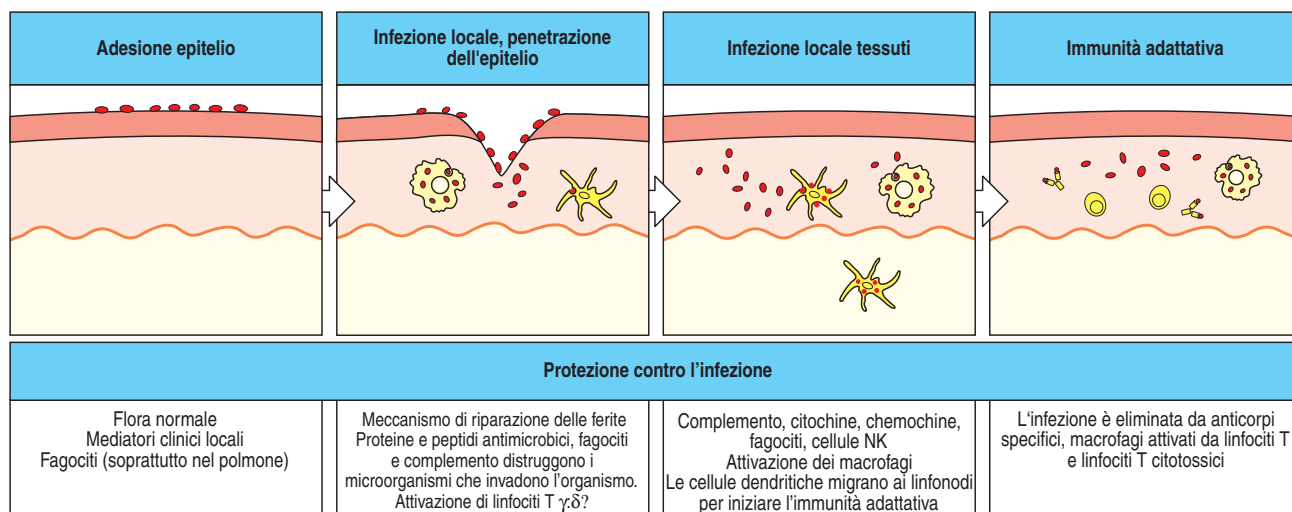
C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.3 Le infezioni e le risposte ad esse possono essere divise in una serie di fasi. Sono illustrate qui le fasi relative all'introduzione di un microrganismo infettivo nella pelle, attraverso una ferita. L'agente infettivo deve prima aderire alle cellule epiteliali e poi attraversare l'epitelio. Una risposta immunitaria innata locale può prevenire lo stabilirsi di un'infezione. In alternativa, essa aiuta a contenere l'infezione e invia gli agenti infettivi, trasportati dalla linfa all'interno delle cellule dendritiche, ai linfonodi locali. Ciò provoca una risposta adattativa ed infine l'eliminazione dell'infezione. Il ruolo delle cellule T $\gamma\delta$ non è chiaro, come vedremo nella Sezione 2-29, come indicato dal punto interrogativo.



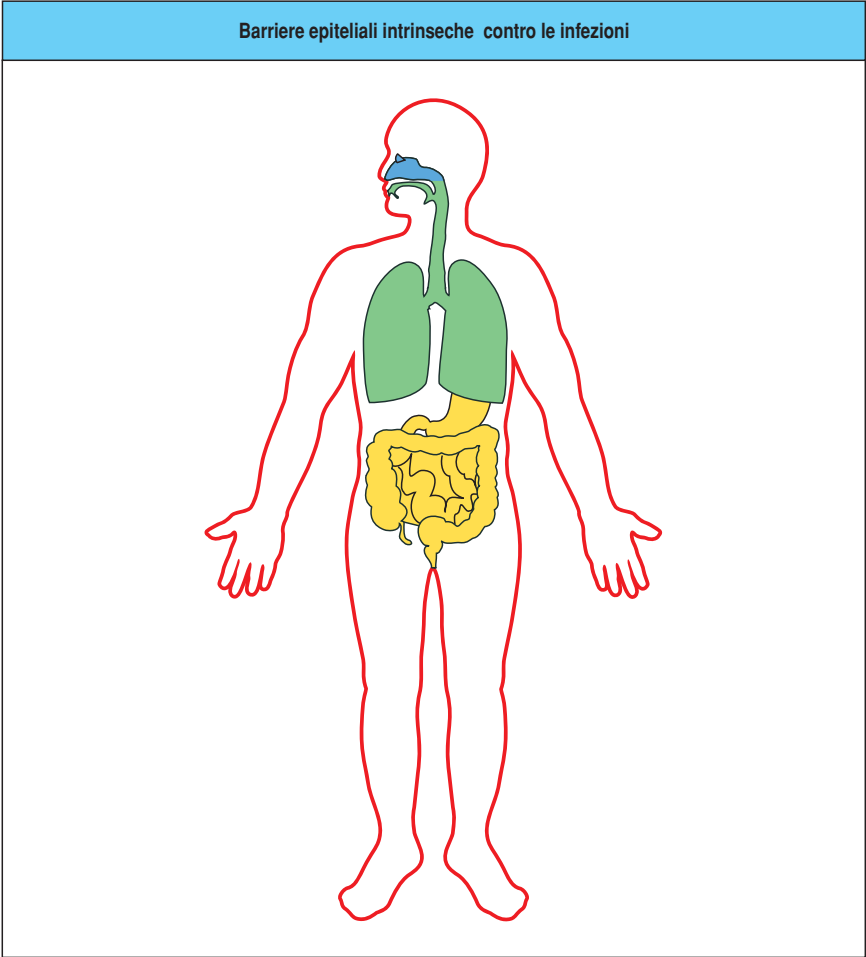
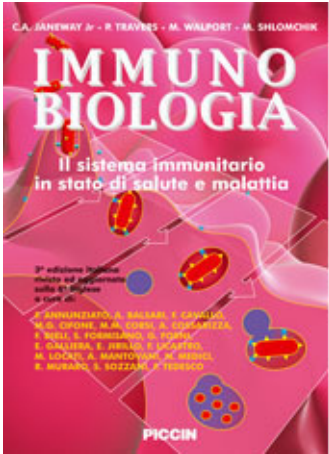


Fig. 2.4 Molte barriere impediscono ai patogeni di attraversare gli epiteli e colonizzare i tessuti. Gli epiteli di superficie forniscono barriere meccaniche, chimiche e microbiologiche alle infezioni.

	Pelle	Intestino	Polmoni	Occhi/naso
Meccanico	Cellule epiteliali unite da giunzioni salde			
	Flusso longitudinale aria o fluidi		Movimento di muco mediato da ciglia	
Chimico	Acidi grassi	Basso pH		Enzimi salivari (pepsina)
		Enzimi (pepsina)		
	Peptidi antibatterici			
Microbiologico	Flora normale			



C.A.Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

43

Fig. 2.5 I macrofagi sono attivati dai patogeni e li fagocitano, oltre a dare inizio alla risposta infiammatoria. I macrofagi derivano dai monociti circolanti. Rispetto ad essi, possono mantenere le stesse caratteristiche ma acquisiscono anche nuove funzioni e nuovi recettori quando diventano cellule residenti nei tessuti connettivi del corpo. I macrofagi esprimono recettori per molte componenti batteriche, compresi i recettori per i carboidrati batterici (recettori per mannosio e glucani), lipidi (recettore per LPS) e altri elementi di derivazione patogena (recettori Toll-like (TLRs) e recettori spazzini). Il legame dei batteri ai recettori dei macrofagi stimola la fagocitosi e la cattura dei patogeni in vescicole intracellulari, dove vengono distrutti. Il segnale mediato da diversi recettori, come i recettori Toll-like, in risposta a componenti batteriche causa la secrezione di "citochine pro-infiammatorie", come interleuchina 1 β (IL-1 β), IL-6, ed il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α).

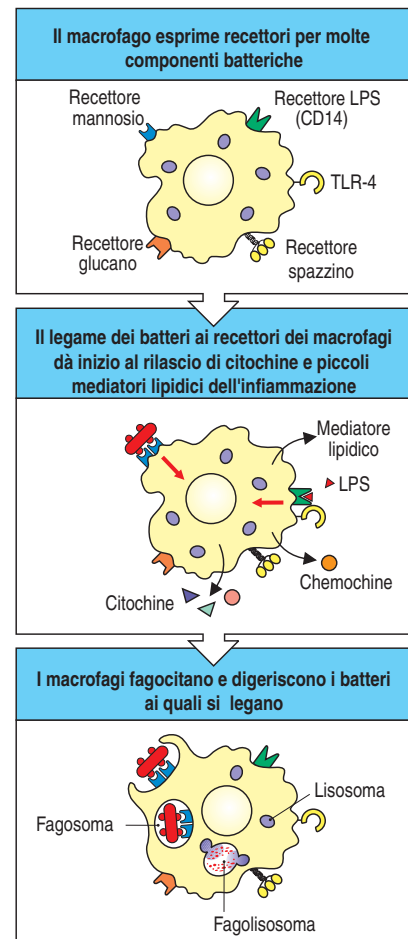


Fig. 2.6 Gli agenti battericidi sono prodotti o rilasciati dai fagociti durante l'ingestione dei microrganismi. La maggior parte di questi agenti sono prodotti sia dai macrofagi che dai neutrofili. Alcuni di essi sono tossici; altri, come la lattoferrina, agiscono legando nutrienti essenziali e, in tal modo, impediscono che vengano utilizzati dai batteri. Le stesse sostanze possono essere rilasciate dai fagociti che interagiscono con superfici rivestite da anticorpi come vermi parassiti o tessuti dell'ospite. Dato che questi agenti sono tossici anche per le cellule dell'ospite, l'attivazione dei fagociti durante un'infezione può provocare danni tissutali estesi.

Tipi di meccanismi	Prodotti specifici
Acidificazione	pH=3.5-4.0, batteriostatici o battericidi
Derivati tossici dell'ossigeno	Superossido O_2^- , perossido di idrogeno H_2O_2 , ossigeno singoletto 1O_2 , Radicale idrossilico $OH^\bullet$, Ipoalite OCl^-
Ossidi d'azoto tossici	Ossido nitrico
Peptidi antimicrobici	Defensine e proteine cationiche
Enzimi	Lisozima — dissolve la parete cellulare di alcuni batteri grampositivi. Idrolasi acida digerisce ulteriormente i batteri
Competitori	Lattoferrina (lega Fe) e proteina che lega la vitamina B ₁₂



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

45

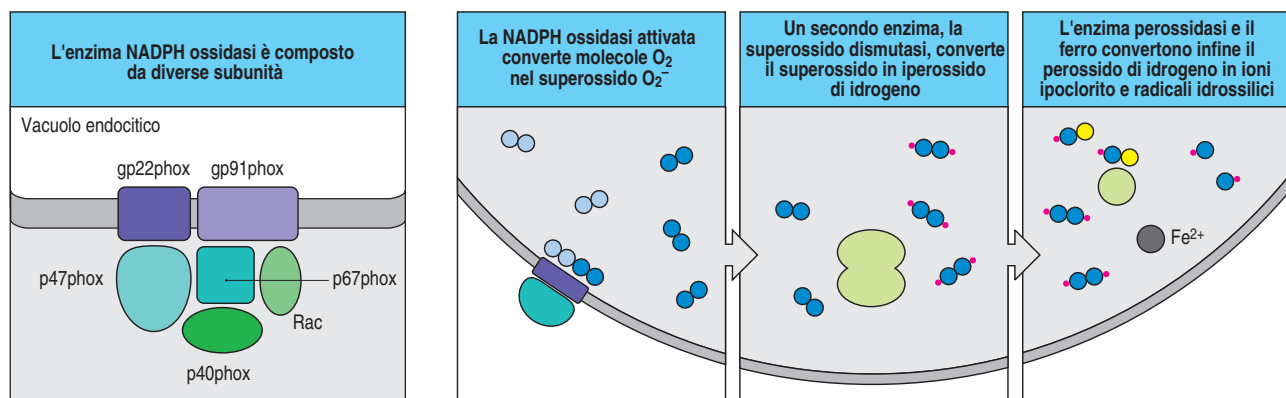


Fig. 2.7 La catena respiratoria nei macrofagi e nei neutrofili è scatenata da un aumento transiente del consumo di ossigeno durante la produzione di metaboliti dell'ossigeno ad azione microbica. L'ingestione di un microrganismo attiva il fagocita, il quale assembla l'enzima NADPH ossidasi a partire dalle sue componenti. L'enzima attivo converte l'ossigeno molecolare in ione superossido $O_2^{\cdot-}$, ed altri radicali liberi dell'ossigeno. Lo ione superossido è quindi convertito dall'enzima superossido dismutasi in perossido di idrogeno, che può uccidere i microrganismi ed è inoltre convertito da altri enzimi attraverso reazioni con lo ione ferroso (Fe^{2+}) in radicali ipoclorito e idrossido, ad azione microbica.



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

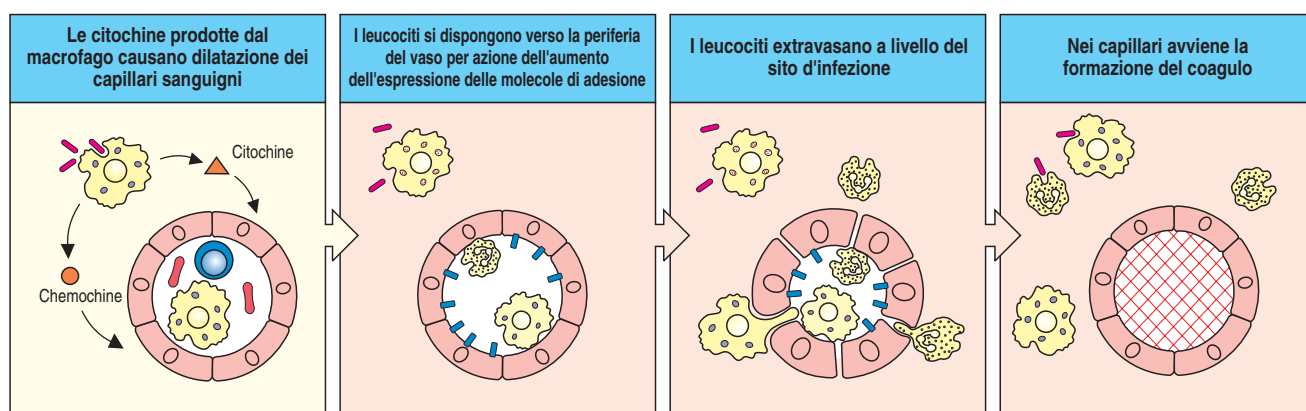


Fig. 2.8 L'infezione stimola i macrofagi a stimolare le citochine e le chemochine che danno inizio alla risposta infiammatoria. Le citochine prodotte dai macrofagi tissutali nel sito di infezione causano la dilatazione locale dei capillari ed il cambiamento delle cellule endoteliali della loro parete. Queste modificazioni portano al movimento di leucociti i neutrofili e i monociti, fuori dal vaso sanguigno (extravasazione) e verso il tessuto infetto, guidato dalle chemochine prodotte dai macrofagi attivati. I vasi sanguigni diventano anche più permeabili, consentendo alle proteine plasmatiche e al fluido di passare nei tessuti. Nel complesso, queste modificazioni provocano i caratteristici segni dell'infiammazione, come calore, dolore, arrossamento, gonfiore nel sito d'infezione.

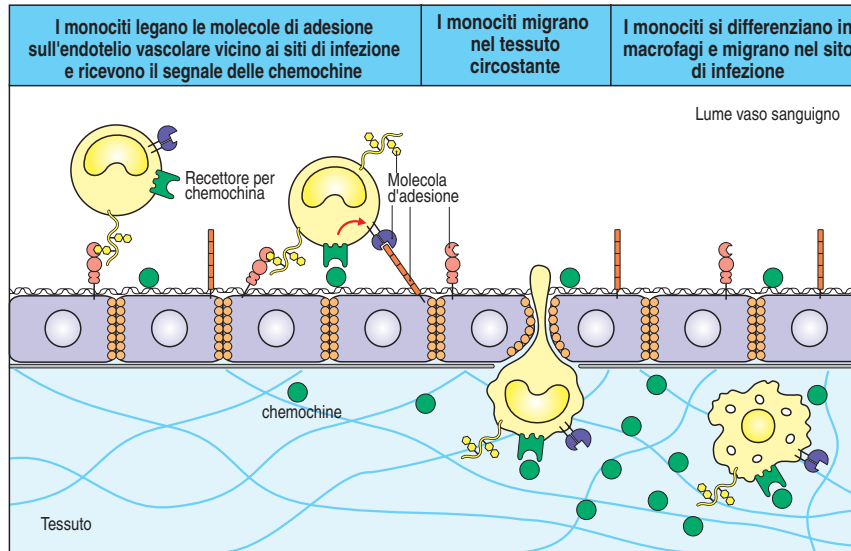


Fig. 2.9 I monociti circolanti nel sangue riconoscono i vasi sanguigni vicini al sito d'infezione e lasciano il flusso sanguigno per migrare nel tessuto verso il sito d'infezione e infiammazione. Le interazioni iniziali sono mediate da molecole d'adesione che prima catturano i monociti dal flusso sanguigno e fanno in modo che essi aderiscano alla parete all'endotelio vascolare. Le chemochine legate all'endotelio vascolare danno quindi il segnale ai monociti di migrare attraverso il vaso nel tessuto sottostante. I monociti, che ora si differenziano in macrofagi, continuano a migrare, sotto l'influenza delle chemochine rilasciate durante la risposta infiammatoria, verso il sito d'infezione.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Caratteristiche recettoriali	Immunità innata	Immunità adattativa
Specificità ereditaria del genoma	Si	No
Espresso da un particolare tipo di cellula (es. macrofagi)	Si	No
Media risposta immediata	Si	No
Riconosce ampia gamma	Si	No
Interagisce con un range di strutture molecolari di un certo tipo	Si	No
Codificato da diversi geni	No	Si
Richiede riarrangiamento genico	No	Si
Distribuzione clonale	No	Si
In grado di discriminare strutture molecolari molto simili	No	Si

Fig. 2.10 Confronto tra le caratteristiche delle molecole di riconoscimento del sistema immunitario innato e acquisito. Il sistema immunitario innato utilizza recettori che sono codificati da geni completi ereditati durante la linea germinale, mentre il sistema immunitario acquisito usa recettori per antigeni codificati da segmenti genici che sono assemblati in recettori completi in cellule T e B durante lo sviluppo dei linfociti, un processo che porta ogni cellula ad esprimere un recettore con specificità unica. Come risultato i recettori del sistema immunitario innato si sviluppano in modo non clonale mentre i recettori per l'antigene del sistema immunitario acquisito sono distribuiti in modo clonale (cioè ogni tipo cellulare da un'unica cellula), nella popolazione linfocitaria dell'individuo.

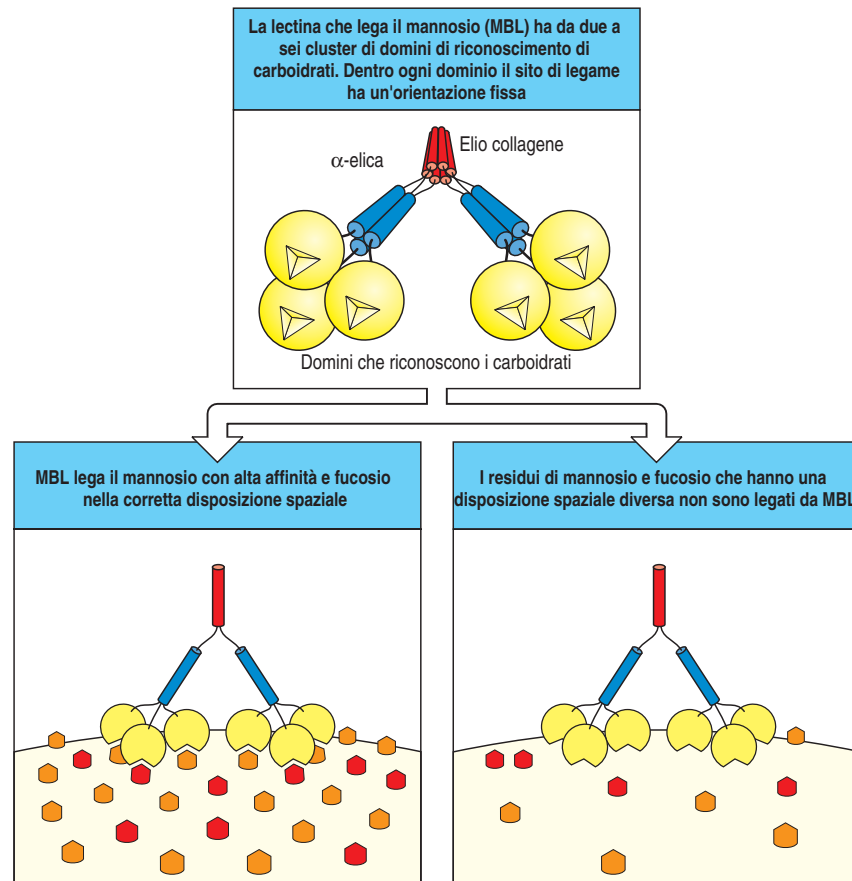


C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

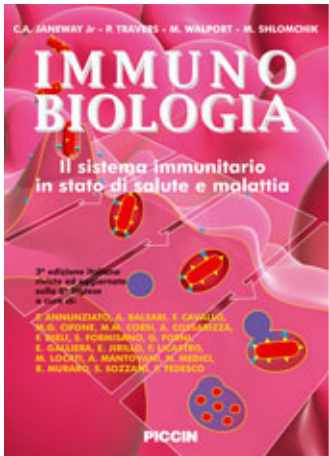
Fig. 2.11 La lectina che lega il mannosio riconosce la superficie batterica sulla base della peculiare spaziatura tra i residui di carboidrati.

La lectina che lega il mannosio (MBL) è una proteina plasmatica che fa parte del sistema di riconoscimento del patogeno del sistema immunitario innato. Essa si lega alla superficie di certi batteri che dispongono di una determinata disposizione spaziale dei residui di mannosio e di fucosio. È da notare che la sola presenza di questi residui non è sufficiente per assicurare il legame; l'orientazione dei siti di legame in MBL è fissa, e solo i residui di mannosio e fucosio che hanno la corretta disposizione spaziale potranno essere legati da MBL. Una volta rivestiti da MBL, i batteri sono molto più predisposti alla fagocitosi.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.12 il riconoscimento immunitario innato da parte dei recettori Toll-like.
Ciascuno dei TLRs noti riconosce uno o più pattern di molecole microbiche generalmente attraverso l'interazione diretta con molecole sulla superficie del patogeno. GPI, glicosilfosfatidilinositolo; *T. cruzi*, il parassita protozoico di *Trypanosoma cruzi*; dsRNA, RNA a doppio filamento.

Riconoscimento immunitario mediato dai recettori Toll-like	
Recettori Toll-like	Ligando
TLR-1 dimero	Peptidoglicani Lipoproteine Lipoarabinomannano (mycobacteria) GPI (<i>T. cruzi</i>) Zymosan (yeast)
TLR-2/TLR-6 dimero	
TLR-3	dsRNA
TLR-4 dimero (plus CD14)	LPS (batteri gram negativi)
TLR-5	Flagellina
TLR-9	Cpg DNA non metilato

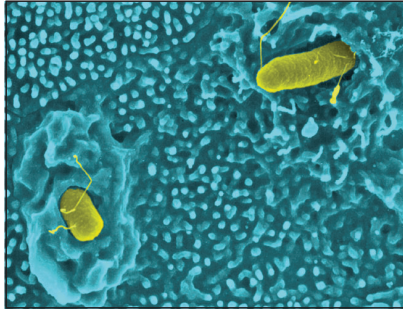


Fig. 2.13 Alcuni patogeni possono invadere direttamente attraverso l'epitelio dell'intestino o altri epitelii. Nel caso di *Salmonella Typhimurium*, che causa la febbre tifoide, mostrata qui nel processo di migrazione attraverso l'epitelio intestinale, i lunghi flagelli sono riconosciuti dai recettori Toll-like sui macrofagi e sulle cellule dendritiche nei tessuti sottostanti e provocano una risposta immunitaria innata che aiuta a controllare l'infezione.

Fotografia gentilmente concessa da J. Galan

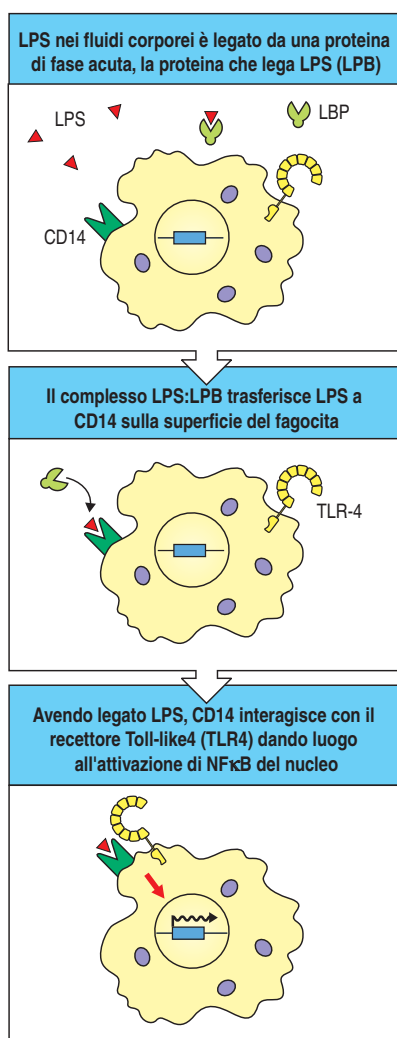
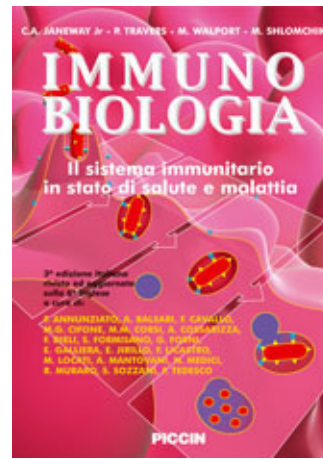


Fig. 2.14 Il lipopolisaccaride batterico segnala attraverso il recettore Toll-like TLR-4 per attivare la trascrizione del fattore NFκappaB. TLR-4 sui macrofagi è attivato dal legame con il lipopolisaccaride batterico (LPS) attraverso altre due proteine. Nel plasma, LPS è legato da proteina solubile che lega LPS, che scarica quindi il suo LPS legato proteina di membrana CD14 associato al glicosilfosfatidilinositolo (GPI). Questo complesso LPS: CD14 induce quindi la proteina di membrana TLR-4 a segnalare nel nucleo, attivando la trascrizione di NFκappaB, che a sua volta attiva i geni codificanti per le proteine coinvolte nella difesa dell'ospite dall'infezione.



C.A. Janeway Jr - P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Citochine secrete dai macrofagi e cellule dendritiche			
Citochine	Principale produttore	Agisce su	Effetto
IL-1	Macrofagi Cheratinociti	Linfociti	Aumenta risposta
		Fegato	Induce secrezione di proteine di fase acuta
IL-6	Macrofagi Cellule dendritiche	Linfociti	Aumenta risposta
		Fegato	Induce secrezione di proteine di fase acuta
CXCL8 (IL-8)	Macrofagi Cellule dendritiche	Fagociti	Chemoattraente per neutrofili
IL-12	Macrofagi Cellule dendritiche	Cellule T immature	Risposta immunitaria di tipo 1 proinfiammatoria, secrezione di citochine
TNF- α	Macrofagi Cellule dendritiche	Endotelio vascolare	Induce cambiamenti nell'endotelio vascolare (espressione di molecole di adesione (selettine E e P), cambiamenti nelle giunzioni cellulari con aumento di perdita di fluidi, coagulo locale

Fig. 2.15 Le citochine più importanti secrete dai macrofagi in risposta ai prodotti batterici comprendono IL-1 β , IL-6, CXCL8, IL-12, e TNF- α . TNF- α è un induttore di una risposta infiammatoria locale che aiuta a contenere l'infezione; ha anche effetti sistemici, molto dei quali dannosi (vedi Sez. 2-24). La chemochina CXCL8 è anch'essa coinvolta nella risposta infiammatoria locale, aiutando ad attirare i neutrofili nel sito d'infezione. IL-1 β , IL-6 e TNF- α hanno un ruolo cruciale nell'indurre la risposta di fase acuta nel fegato (vedi Sez. 2-25) e nell'indurre la febbre, che favorisce l'effettiva difesa dell'ospite in diversi modi. IL-12 attiva le cellule NK della risposta immunitaria innata e favorisce la differenziazione delle cellule T CD4 nel gruppo T_H1 durante la risposta immunitaria acquisita.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

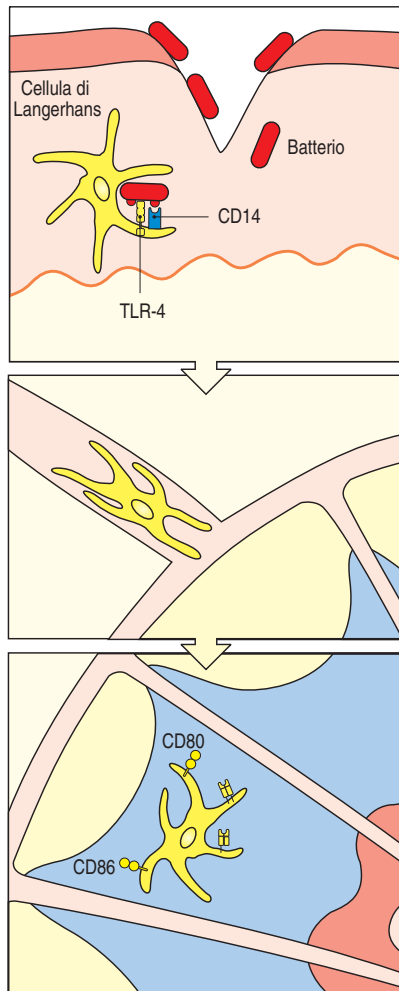


Fig. 2.16 LPS batterico induce cambiamenti nelle cellule di Langerhans, stimolandole a migrare ed ad iniziare la risposta immunitaria acquisita all'infezione attivando le cellule T CD4

Le cellule di Langerhans sono cellule dendritiche immature localizzate nella pelle. Durante un'infezione batterica vengono attivate da LPS attraverso il segnale Toll. Ciò induce due tipi di cambiamenti nelle cellule di Langerhans. Il primo è un cambiamento del comportamento e della localizzazione. Da cellule inattive nella pelle si trasformano in cellule attive migranti verso i vasi linfatici afferenti ed alla fine, una volta raggiunto il linfonodo, in cellule dendritiche pienamente mature. Le cellule di Langerhans inattive nella pelle hanno proprietà altamente fagocitiche e macropinocitiche, ma non sono in grado di attivare i linfociti T. Le cellule dendritiche mature nei linfonodi hanno perso la capacità di fagocitare l'antigene, ma hanno acquisito la capacità di stimolare le cellule T. Ciò è dovuto ad un aumento delle molecole MHC sulla loro superficie ed all'espressione di molecole co-stimolatorie CD80 (B7. 1) e CD86 (B7. 2).



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

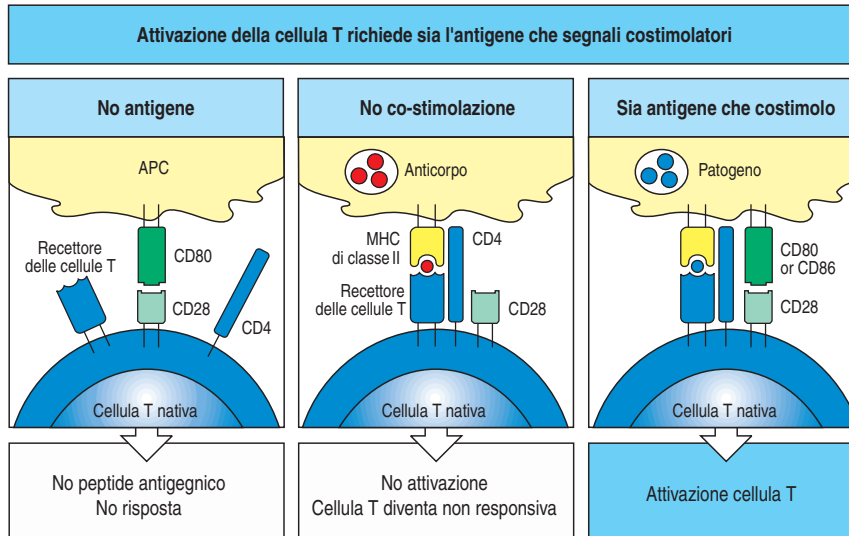


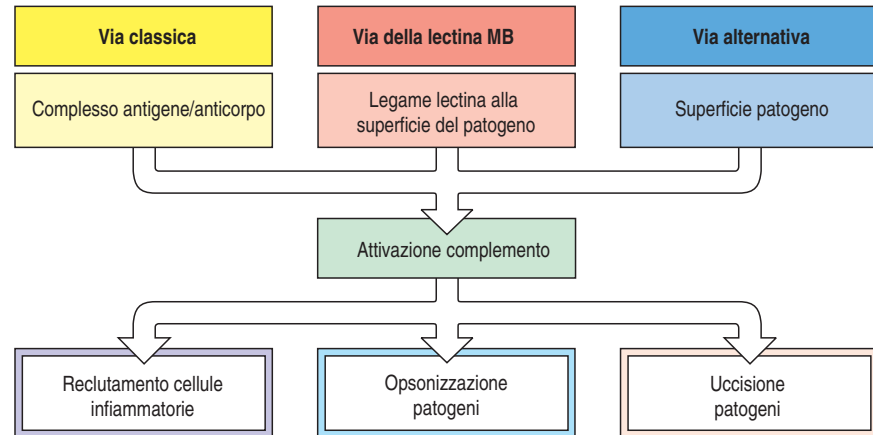
Fig. 2.17 Affinché le cellule T immature siano attivate dall'antigene, esso deve essere presentato loro da una cellula presentante l'antigene attivata che esprima anche molecole co-stimolatorie. L'antigene è riconosciuto del recettore delle cellule T sottoforma di un peptide legato ad una molecola MHC su una cellula presentante l'antigene (APC), come un macrofago o una cellula dendritica. Comunque le cellule T saranno attivate soltanto se la cellula presentante l'antigene esprime anche le molecole co-stimolatorie CD80 e CD86.



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.18 Rappresentazione schematica della cascata del complemento.

Esistono tre vie di attivazione del complemento: la via classica, che è stimolata dal legame diretto del componente del complemento C1q ad anticorpi complessati con l'antigene dal legame diretto con C1q sulla superficie del patogeno o dal legame di C1q alla proteina C reattiva legata al patogeno; la via lectinica, che è stimolata dalla lectina legante il mannosio, un normale costituente serico che lega alcuni batteri capsulati; e la via alternativa, che è attivata direttamente sulla superficie del patogeno. Tutte queste vie generano un'attività enzimatica cruciale che determina la formazione delle molecole effettrici del complemento. Le tre conseguenze principali dell'attivazione del complemento sono l'opsonizzazione dei patogeni, il reclutamento di cellule infiammatorie e l'uccisione diretta dei patogeni.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

57

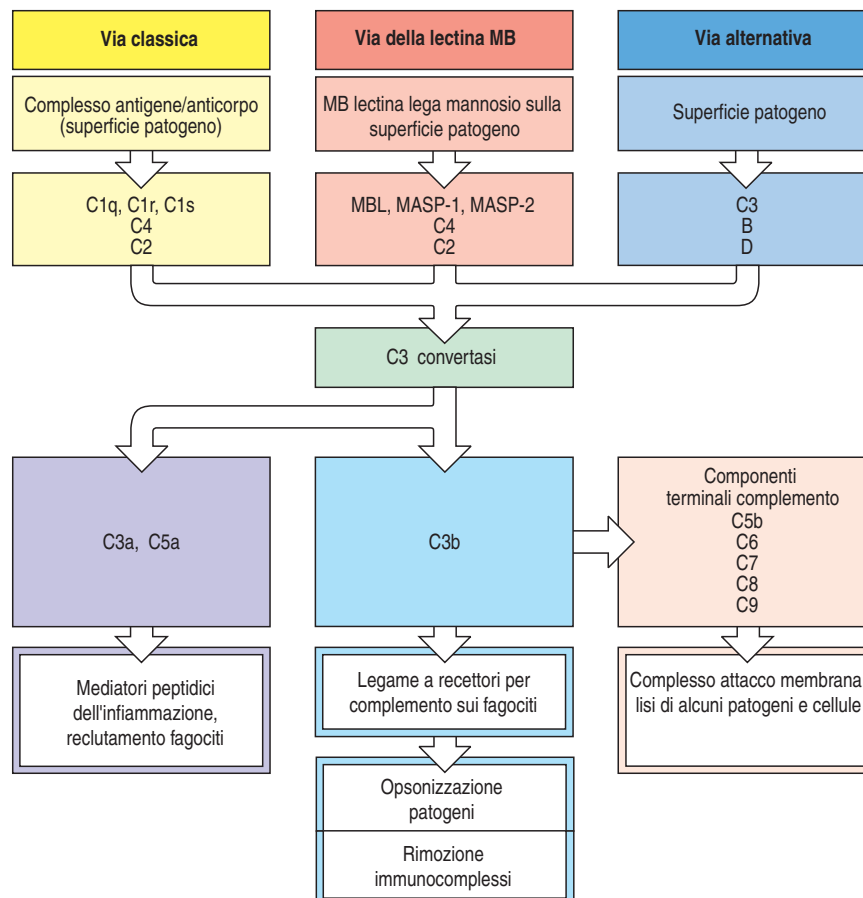


Fig. 2.19 Rappresentazione dei principali componenti e azioni effettrici del complemento. Gli eventi precoci di tutte e tre le vie di attivazione del complemento implicano una serie di reazioni di taglio che culminano nella formazione di un enzima chiamato C3 convertasi, che taglia il componente del complemento C3 in C3b e C3a. La produzione della C3 convertasi è il punto in cui le tre vie convergono e in cui le funzioni principali del complemento sono generate. C3b lega covalentemente la membrana delle cellule batteriche e opsonizza i batteri, permettendo ai fagociti di internalizzarli. C3a è un peptide mediatore d'infiammazione locale. C5a e C5b sono generati in seguito al taglio di C5b da parte di una C5 convertasi, formata da C3b legato alla C3 convertasi (non illustrato in questo diagramma semplificato). Anche C5a è un potente peptide mediatore dell'infiammazione. C5b stimola gli eventi tardivi nei quali i componenti terminali del complemento si uniscono a formare un complesso di attacco alla membrana che può danneggiare la membrana di certi patogeni.

Classi funzionali di proteine nel sistema complemento	
Legame al complesso antigene anticorpo e alla superficie patogeno	C1q
Legame al mannosio sui batteri	MBL
Attivazione enzimi	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Proteine e opsonine di membrana	C4b C3b
Mediatori peptidici infiammazione	C5a C3a C4a
Proteine di attacco alla membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Recettori complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Proteine regolatorie complemento	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Fig. 2.20 Classi di proteine funzionali nel sistema del complemento.



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.21 La prima proteina nella via classica del complemento è **C1**, che è un complesso formato da **C1q**, **C1r** e **C1s**. C1q è costituito da sei subunità identiche con teste globulari e lunghe code collageno-simili. Le code si combinano per legare ciascuna due molecole di C1r e C1s, formando il complesso C1q:C1r₂:C1s₂. Le teste si possono legare alla regione costante delle immunoglobuline o direttamente alla superficie del patogeno, provocando un cambiamento conformazionale in C1r, che di seguito taglia e attiva lo zimogeno C1s. Le fotografie (ingrandite 500,000 volte) sono state gentilmente concesse da K.B.M Reid.

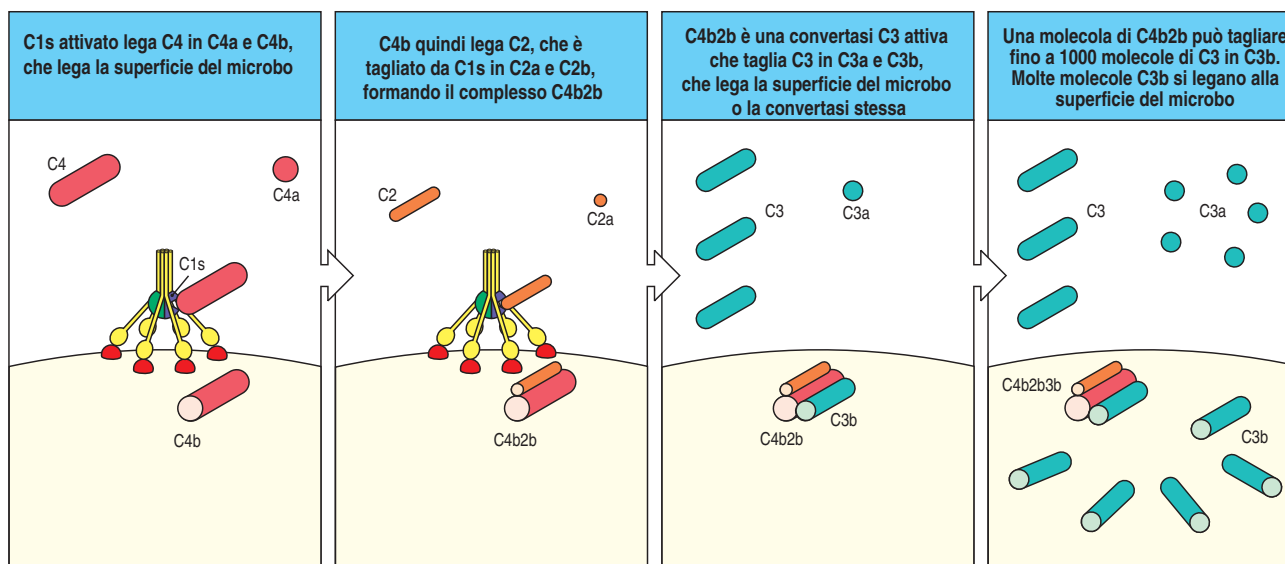
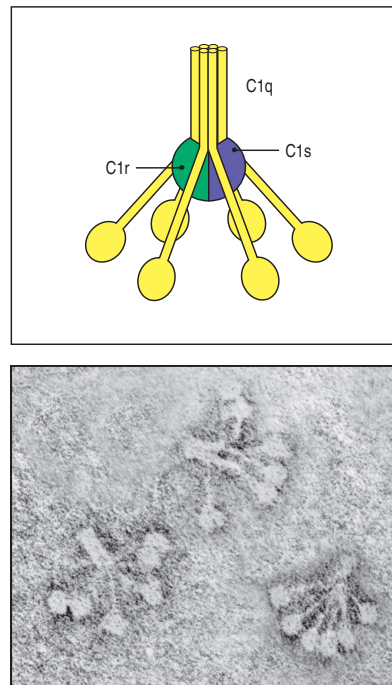


Fig. 2.22 La via classica di attivazione del complemento genera una **C3 convertasi** che deposita grandi quantità di molecole **C3b** sulla superficie del patogeno. Le fasi della reazione sono sottolineate qui e descritte nel testo. Il taglio di C4 da parte di C1s espone un gruppo reattivo su C4b che gli permette di legare covalentemente la superficie del patogeno. C4b poi lega C2, rendendolo suscettibile al taglio attuato da C1s. Il frammento più largo C2b è la componente proteasica attiva della C3 convertasi. Essa taglia molte molecole di C3 per produrre C3b, che lega la superficie dei patogeni, e C3a, che è un mediatore dell'infiammazione.

Fig. 2.23 Le proteine della via classica di attivazione del complemento.

Proteine della via classica di attivazione del complemento		
Componente immatura	Forma attiva	Funzione della forma attiva
C1 (C1q; C1r ₂ ;C1s ₂)	C1q	Lega direttamente la superficie del patogeno o indirettamente ad anticorpi legati al patogeno, consentendo l'auto attivazione di C1r
	C1r	Taglia C1s a proteasi attiva
	C1s	Taglia C4 e C2
C4	C4b	Lega covalentemente il patogeno e lo opsonizza, lega C2 per il taglio di C1s
	C4a	Mediatore peptidico infiammatorio (debole)
C2	C2b	Enzima attivo della via classica C3/C5 convertasi: taglia C3 e C5
	C2a	Precursore C2 chinina vasoattiva
C3	C3b	Molte molecole C3b legano la superficie del patogeno e agiscono da opsonine. Iniziano amplificazione tramite la via alternativa. Lega C5 per il taglio di C2b
	C3a	Mediatore peptidico infiammatorio (debole)



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

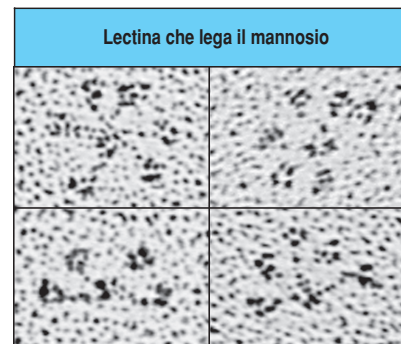
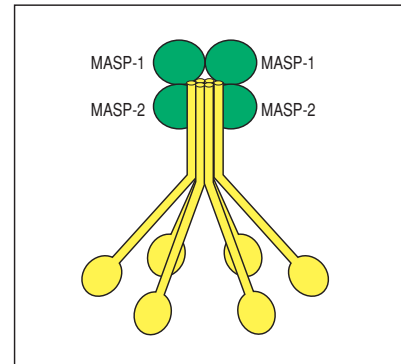


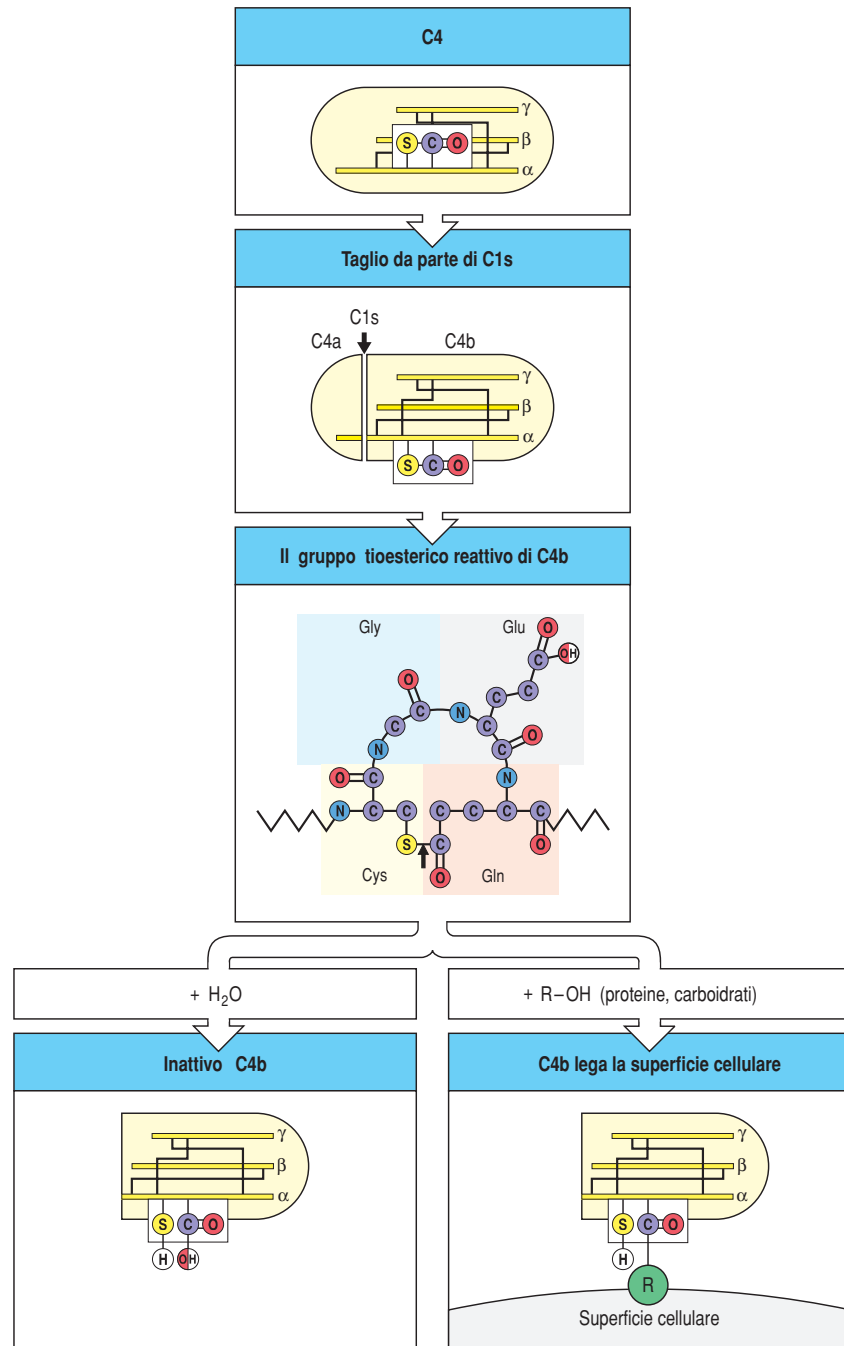
Fig. 2.24 La lectina legante il mannosio (MBL) forma un complesso con le serine proteasi che assomiglia al complesso C1 del complemento. MBL forma dei raggruppamenti costituiti da 2 a 6 teste leganti i carboidrati attorno ad uno stelo collageno-simile. Questa struttura, facilmente osservabile al microscopio elettronico (riquadro in basso) è stata descritta come simile ad un mazzo di tulipani. Associate a questo complesso ci sono due serine proteasi, serine proteasi associate a MBL 1 (MASP-1) e 2 (MASP-2). La disposizione strutturale delle proteine MASP nel complesso non è ancora stata determinata. Durante il legame di MBL alle superfici batteriche, queste serine proteasi si attivano e possono poi attivare il sistema del complemento tagliando e attivando C4 e C2. *Le fotografie sono state gentilmente concesse da K.B.M. Reid.*



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.25 Il taglio di C4 espone un legame tioesterico attivo che determina la formazione del frammento grande, C4b, che lega covalentemente le molecole adiacenti sulla superficie cellulare batterica. Il C4 intatto è costituito da una catena α , una β e una γ , con un legame tioesterico protetto, sulla catena α . Questo viene esposto quando la catena α è tagliata da C1s per produrre C4b. Il gruppo tioesterico (indicato da una freccia nel terzo riquadro) è rapidamente idrolizzato (cioè, tagliato dall'acqua), inattivando C4b, a meno che non reagisca con gruppi idrossilici o amminici per formare un legame covalente con le molecole sulla superficie del patogeno. La proteina omologa C3 ha un gruppo tioesterico reattivo identico che è esposto sul frammento C3b quando C3 è tagliato da C2b. Il legame covalente di C3b e C4b, permette a queste molecole di agire come opsonine ed è importante nel confinare l'attivazione del complemento alla superficie del patogeno



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

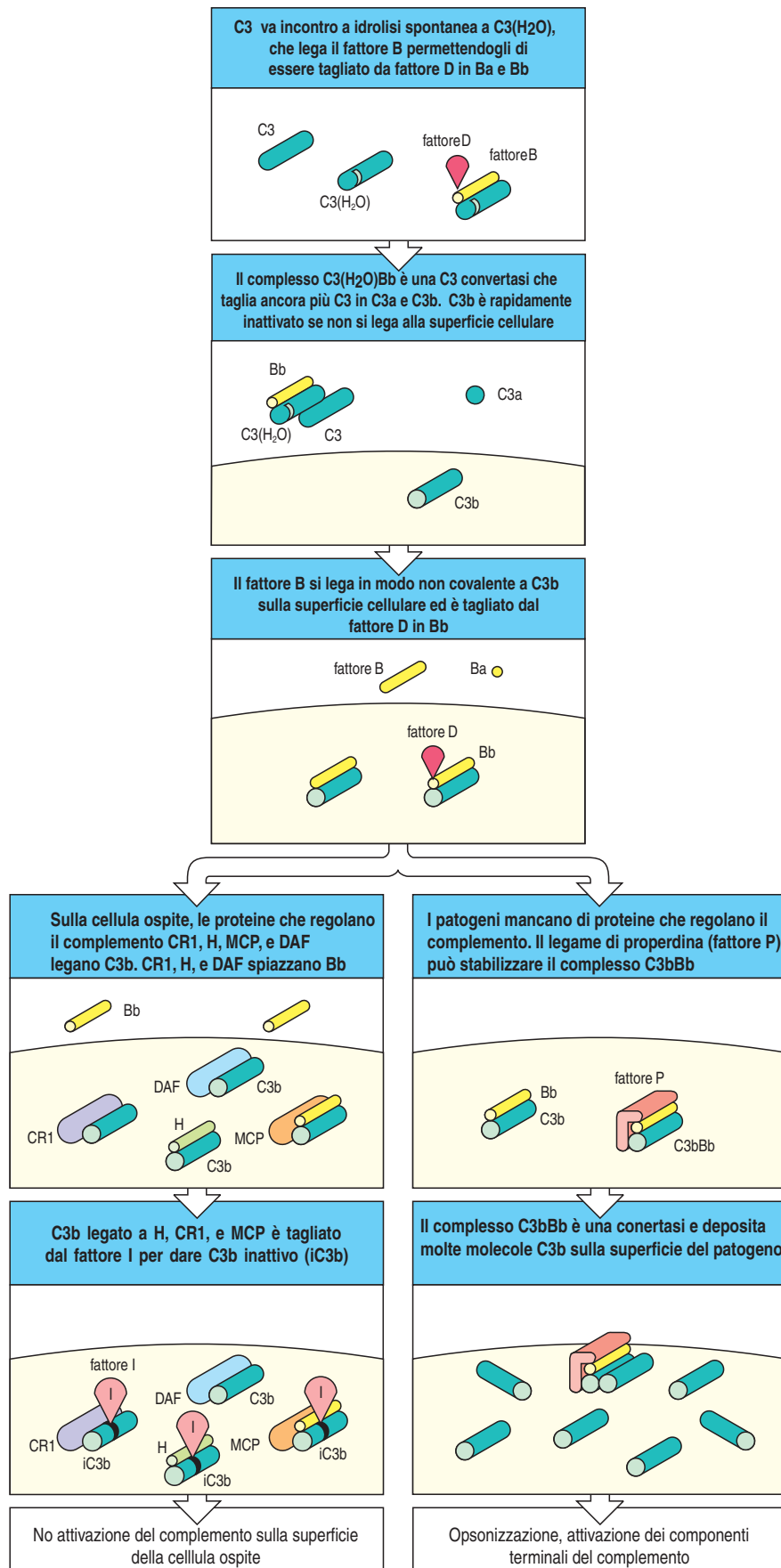


Fig. 2.26 Il complemento attivato mediante la via alternativa attacca i patogeni mentre risparmia le cellule dell'ospite che sono protette dalle proteine regolatorie del complemento. Il componente del complemento C3 è tagliato spontaneamente nel plasma per originare C3(H₂O), che lega il fattore B e permette al fattore B legato di essere tagliato dal fattore D (riquadro superiore). La C3 convertasi solubile che ne risulta taglia C3 per dare C3a e C3b, che può attaccarsi alla cellula ospite o alla superficie del patogeno (secondo riquadro). Il C3b, covalentemente legato, si lega al fattore B, che in risposta è tagliato rapidamente dal fattore D a Bb, che rimane legato a C3b per formare una C3 convertasi, e Ba, che è rilasciato (terzo riquadro). Se C3bBb si forma sulla superficie delle cellule ospiti (riquadro in basso a sinistra), è rapidamente inattivato dalle proteine regolatorie del complemento, espresse dalla cellula ospite: il recettore per il complemento 1 (CR1), il fattore accelerante il decadimento (DAF) e il cofattore di membrana per la proteolisi (MCP). La superficie della cellula ospite favorisce anche il legame del fattore H dal plasma. CR1, DAF e il fattore H spostano Bb da C3b; CR1, MCP e il fattore H catalizzano il taglio del C3b legato da parte della proteasi plasmatica, fattore I, per originare C3b inattivo (conosciuto come iC3b). Le superfici batteriche (riquadro inferiore destro) non esprimono proteine regolatorie del complemento e facilitano il legame della properdina (fattore P), che stabilizza l'attività della convertasi C3bBb. Questa convertasi è l'equivalente di C4b2b presente nella via classica (vedi Fig. 2.22).

Fig. 2.27 Le proteine della via alternativa di attivazione del complemento.

Proteine della via alternativa dell'attivazione del complemento		
Componente immatura	Frammento attivo	Funzione
C3	C3b	Lega la superficie del patogeno, lega B per il taglio di C3bBb che è una C3 convertasi e C3b ₂ Bb è una C5 convertasi
Fattore B (B)	Ba	Frammenti piccoli di funzione B ignota
	Bb	Bb è l'enzima attivo della C3 convertasi C3bBb e della convertasi C5 C3b ₂ Bb
Fattore D (D)	D	Serina proteasi serica, taglia B quando è legato a C3b, a Ba e Bb
Properdina (P)	P	Proteina plasmatica con affinità per C3bBb convertasi su cellule batteriche

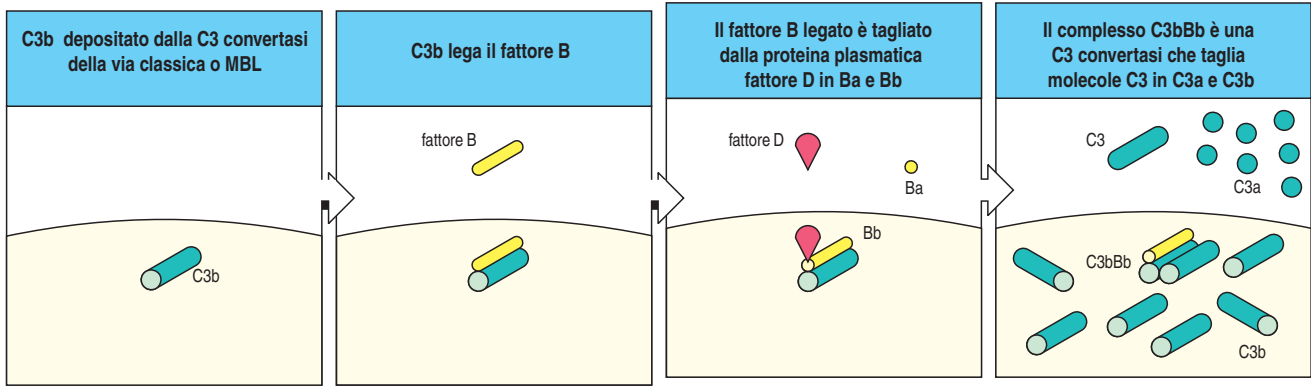
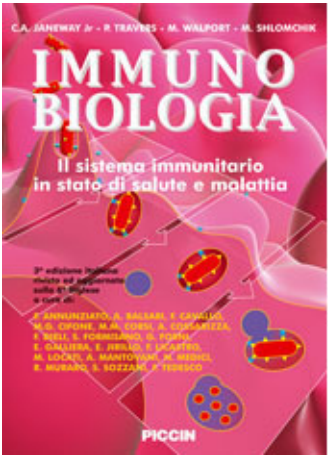


Fig. 2.28 La via alternativa di attivazione del complemento può amplificare la via classica o quella lectinica, formando una C3 convertasi alternativa e depositando più molecole C3b sul patogeno. Il C3b depositato dalla via classica o di quella lectinica può legare il fattore B, rendendolo suscettibile al taglio dal fattore D. Il complesso C3b, Bb è la C3 convertasi della via alternativa di attivazione del complemento e la sua azione, come quella di C4b2b, induce la deposizione di molte molecole di C3b sulla superficie del patogeno.



C.A.Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Passaggi nella via	Funzione della proteina della via			Rapporto
	Alternativa (innata)	MB-lectina	Classica	
Inizio serin proteasi	D	MASP	C1s	Omologo (C1s e MASP)
Legame covalente alla superficie cellulare	C3b	C4b		Omologo
C3/C5 convertasi	Bb	C2b		Omologo
Controllo attivazione	CR1 H	CR1 C4BP		Identico Omologo
Opsonizzazine	C3b			Identico
Inizio via effettrice	C5b			Identico
Infiammazione locale	C5a, C3a			Identico
Stabilizzazione	P	Nessuna		Unico

Fig. 2.29 Esiste una stretta correlazione tra i fattori della via alternativa, della via lectinica e della via classica di attivazione del complemento. La maggior parte dei fattori sono o identici o il prodotto di geni che hanno duplicato e poi si sono differenziati per la sequenza. Le proteine C3 e C4 sono omologhe e contengono il legame tioesterico instabile, tramite il quale il loro frammento maggiore, C4b e C3b, lega covalentemente le membrane. I geni codificanti per le proteine C2 e B sono adiacenti nella regione di classe III del MHC e si sono formati per duplicazione genica. Le proteine regolatorie fattore H, CR1, e C4bp condividono una sequenza ripetuta comune a molte proteine regolatorie. La più grande differenza fra le tre vie è a livello iniziale: nella via classica il complesso C1 lega alcuni patogeni o anticorpi legati ed in quest'ultimo caso serve per convertire il legame di anticorpi in attività enzimatica su una superficie specifica; nella via lectinica, la lectina legante il mannosio (MBL) si associa con una proteasi, la serina proteasi associata a MBL attivante (MASP), che ha la stessa funzione di C1r:C1s; nella via alternativa questa attività enzimatica è fornita dal fattore D.

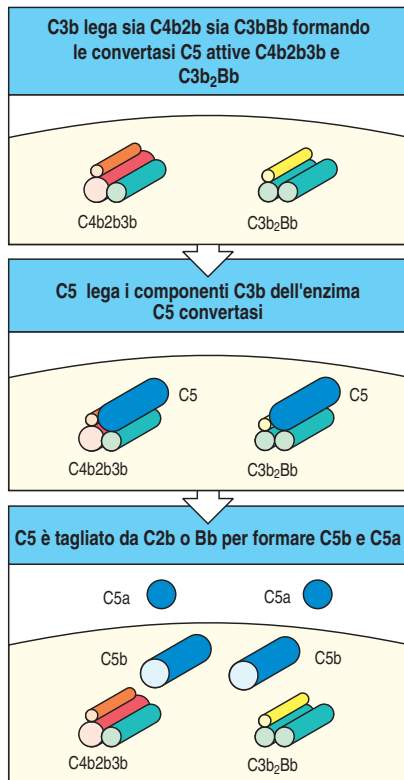


Fig. 2.30 Il componente del complemento C5 è tagliato dopo essere stato legato da una molecola C3b che è parte del complesso C5 convertasi. Come illustrato nel riquadro superiore, le C5 convertasi si formano quando C3b lega la C3 convertasi C4b2b della via classica o della via lectinica per formare C4b2b3b o la C3 convertasi della via alternativa C3bBb per formare C3b₂Bb. Il C5 lega il componente C3b in questi complessi (riquadro centrale). Il riquadro inferiore illustra come il C5 sia tagliato dall'enzima attivo C2b o Bb per formare C5b e il mediatore infiammatorio C5a. A differenza di C3b e C4b, C5b non è legato covalentemente alla superficie cellulare. La produzione di C5b determina l'inizio della formazione dei componenti terminali del complemento.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Recettore	Specificità	Funzione	Tipo cellulare
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promuove degrado C3b e C4b stimola fagocitosi, trasporto eritrociti o immunocomplessi	Eritrociti, macrofagi, monociti, leucociti polimorfonucleari, Cellule B, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein- Barr virus	Parte del corecettore per cellule B Recettore virus Epstein-Barr	Cellule B, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimola fagocitosi	Macrofagi, monociti, leucociti polimorfonucleari, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimola fagocitosi	Macrofagi, monociti, leucociti polimorfonucleari, FDC
Recettore C5a	C5a	Lega C5a Attiva proteina G	Cellule endoteliali Mastociti Fagociti
Recettore C3a	C3a	Lega C5a Attiva proteina G	Cellule endoteliali Mastociti Fagociti

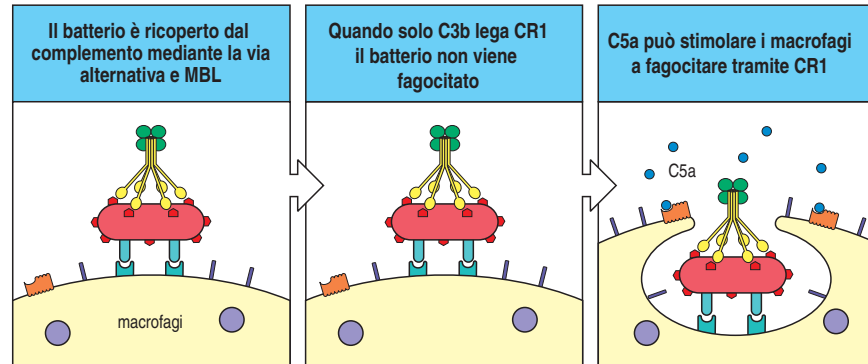
Fig. 2.31 Distribuzione e funzione dei recettori per le proteine del complemento sulla superficie cellulare. Vi sono molti recettori specifici per diversi componenti del complemento legati e per i loro frammenti. CR1 e CR3 sono importanti nell'indurre la fagocitosi dei batteri mediata da componenti del complemento legati sulla loro superficie. CR3 si trova principalmente sulle cellule B, dove fa anche parte del complesso del corecettore delle cellule B e del recettore attraverso il quale il virus di Epstein-Barr infetta selettivamente le cellule B, provocando la mononucleosi infettiva. CR1 e CR2 condividono caratteristiche strutturali con le proteine regolatorie che legano C3b e C4b. CR3 e CR4 sono integrine; CR3 è conosciuta per la sua importanza nell'adesione e migrazione dei leucociti, mentre si è osservato CR4 solo nella risposta fagocitaria. I recettori C5a e C3a sono recettori transmembrana accoppiati alla proteina G. FDC=cellule dendritiche follicolari non sono coinvolte nell'immunità innata e saranno trattate nei capitoli successivi.



C.A.Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.32 L'anafilatossina C5a può aumentare la fagocitosi di microrganismi opsonizzati. L'attivazione del complemento, tramite la via alternativa o lectinica, porta alla deposizione di C3b sulla superficie del microrganismo (riquadro a sinistra); C3b può essere legato dal recettore del complemento CR1 sulla superficie dei fagociti, ma questo è insufficiente per indurre fagocitosi (riquadro centrale). Anche i fagociti esprimono recettori per l'anafilatossina C5a, e il legame di C5a attiva la cellula che fagocita i microrganismi legati attraverso CR1 (riquadro a destra).



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

69

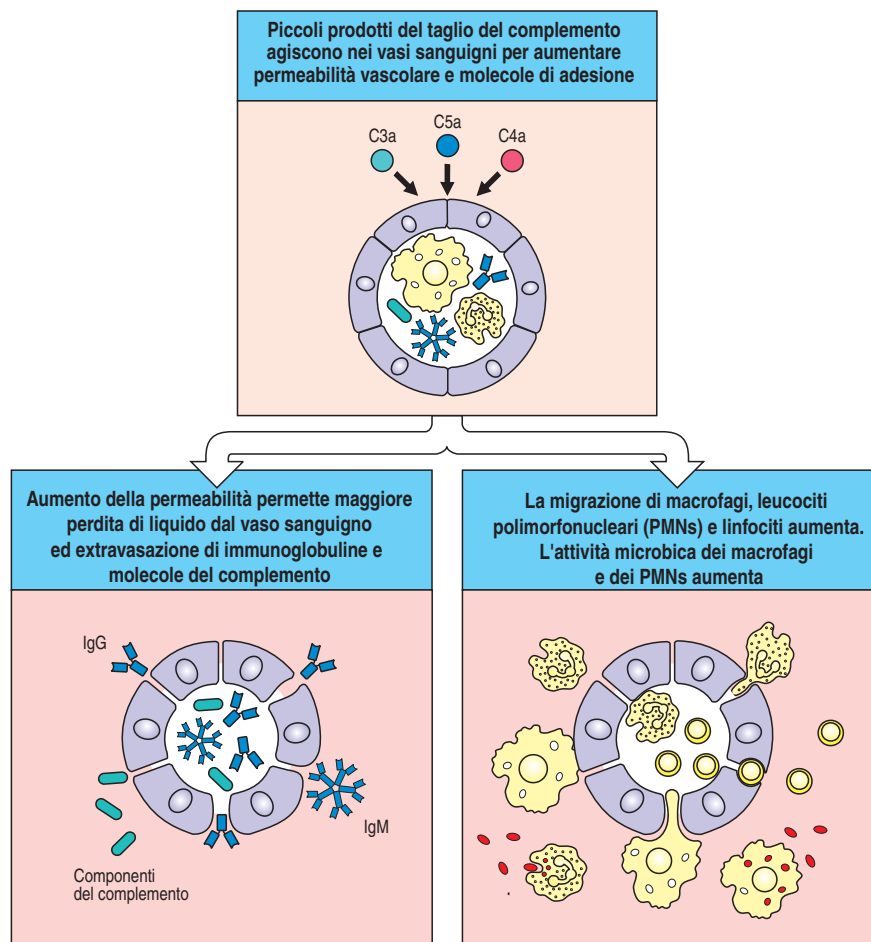


Fig. 2.33 Le risposte infiammatorie locali possono essere indotte dai piccoli componenti del complemento, specialmente C5a. I frammenti piccoli del complemento sono attivi in modo diverso: il C5a è più attivo di C3a, che è a sua volta più attivo di C4a. Questi provocano risposte infiammatorie locali agendo direttamente sui vasi sanguigni locali, stimolando un aumento del flusso sanguigno, un'aumentata permeabilità vascolare, e un'aumentato legame dei fagociti alle cellule endoteliali. C5a stimola anche le cellule endoteliali (non mostrato) a rilasciare mediatori come istamina e $\text{TNF-}\alpha$ che contribuiscono alla risposta infiammatoria. L'aumento del diametro dei vasi e della permeabilità porta all'accumulo di fluidi e proteine. L'accumulo di fluido determina un aumento del drenaggio linfatico, portando i patogeni e i loro componenti antigenici ai vicini linfonodi. Gli anticorpi, il complemento, e le cellule reclutate partecipano alla clearance del microrganismo aumentando la fagocitosi. I frammenti piccoli del complemento possono anche direttamente aumentare l'attività dei fagociti.

Fig. 2.34 I componenti terminali del complemento si assemblano per formare il complesso di attacco alla membrana.

Le componenti terminali del complemento formano il complesso di attacco alla membrana		
Proteine immature	Componente attiva	Funzione
C5	C5a	Piccolo mediatore infiammatorio peptidico (alta attività)
	C5b	Inizia assemblaggio del sistema di attacco alla membrana
C6	C6	Lega C5b; forma accettore per C7
C7	C7	Lega C5b6; complesso anfilico si inserisce nel bilayer lipidico
C8	C8	Lega C5b67; inizia polimerizzazione C9
C9	C9 _n	Polimerizza a C5b678 per formare un canale transmembrana per lisare la cellula



C.A. Janeway Jr - P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

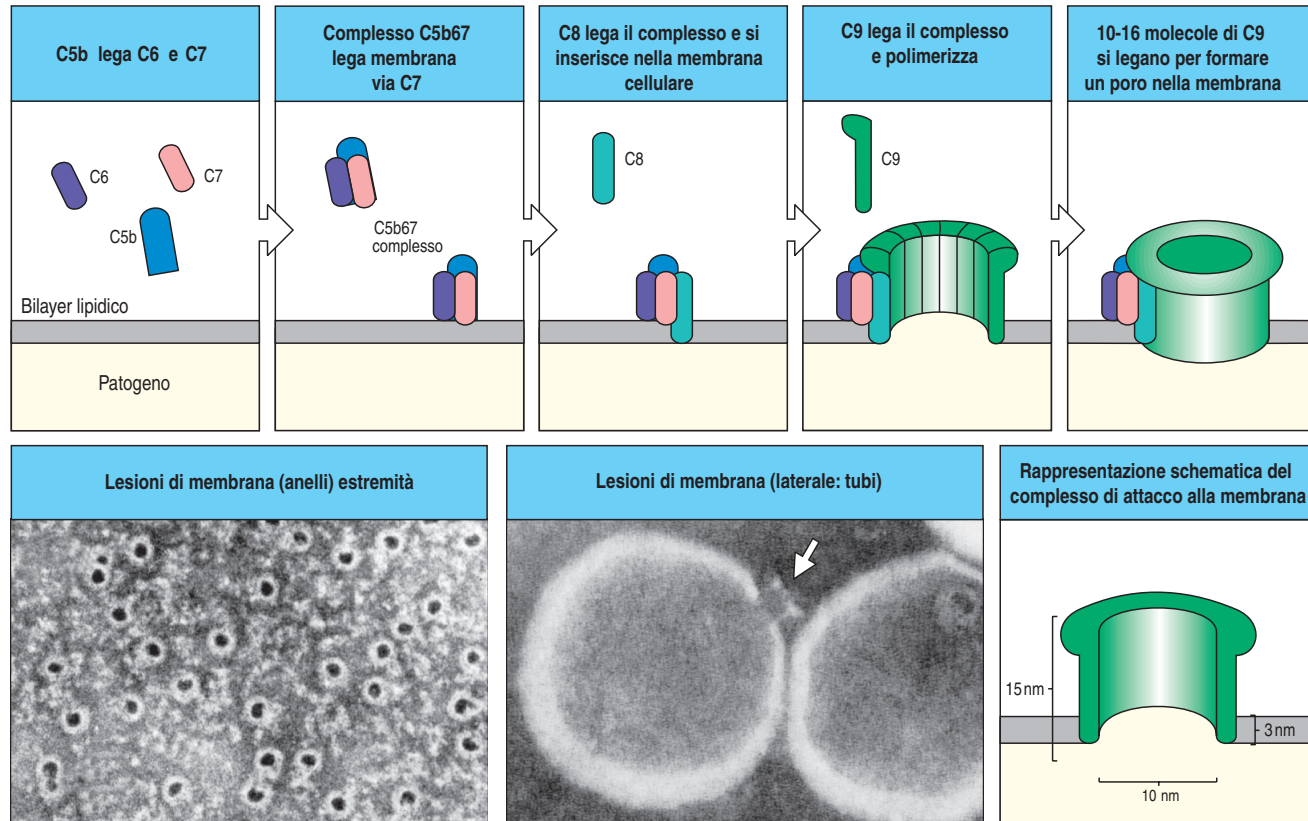


Fig. 2.35 L'assemblaggio del complesso di attacco alla membrana crea un poro nel bilayer lipidico della membrana. La sequenza dei passaggi e la loro approssimativa comparsa sono illustrati qui in forma schematica. C5b stimola l'assemblaggio di un complesso costituito da una molecola di C6, una di C7 e una di C8, in quest'ordine. C7 e C8 subiscono cambiamenti conformazionali che espongono domini idrofobici e che ne rendono possibile l'inserzione nella membrana. Questo complesso causa moderati danni alla membrana e inoltre induce la polimerizzazione di C9, che determina, ancora, l'esposizione di un sito idrofobico. Fino a 19 molecole di C9 polimerizzano per formare un canale di 100 Å di diametro nella membrana. Questo canale altera la membrana cellulare dei batteri, uccidendoli. La microfotografia al microscopio elettronico mostra le membrane di un eritrocita con i complessi di attacco alla membrana in due orientamenti, uno longitudinale e l'altro laterale. *Le fotografie sono state cortesemente concesse da S. Bhakdi e J. Tranum-Jensen.*



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.36 Le proteine che regolano l'attività del complemento.

Proteine regolatorie della via classica ed alternativa	
Nome (simboli)	Ruolo nella regolazione dell'attivazione del complemento
Inibitore C1 (C1INH)	Lega C1r e C1s attivati, rimuovendoli da C1q
Proteina che lega C4 (C4BP)	Lega C4b, spiazzando C2b, cofattore per taglio C4b da parte di I
Recettore 1 del complemento (CR1)	Lega C4b, spiazzando C2b, o C3b spiazzando Bb, cofattore per I
Fattore H (H)	Lega C3b, spiazzando Bb; cofattore per I
Fattore I (I)	Serina proteasi che taglia C3b e C4b; aiutata da H, MCP, C4BP, o CR1
Fattore d'accelerazione di degradazione	Proteina di membrana che spiazza Bb da C3b e C2b a C4b
Proteina cofattore di membrana	Proteina di membrana che rimuove inattivazione C3b e C4b da parte di I
CD59 (protectina)	Previene la formazione di un complesso di attacco alla membrana su cellule autologhe o allogeniche. Uniformemente espresso in membrana



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

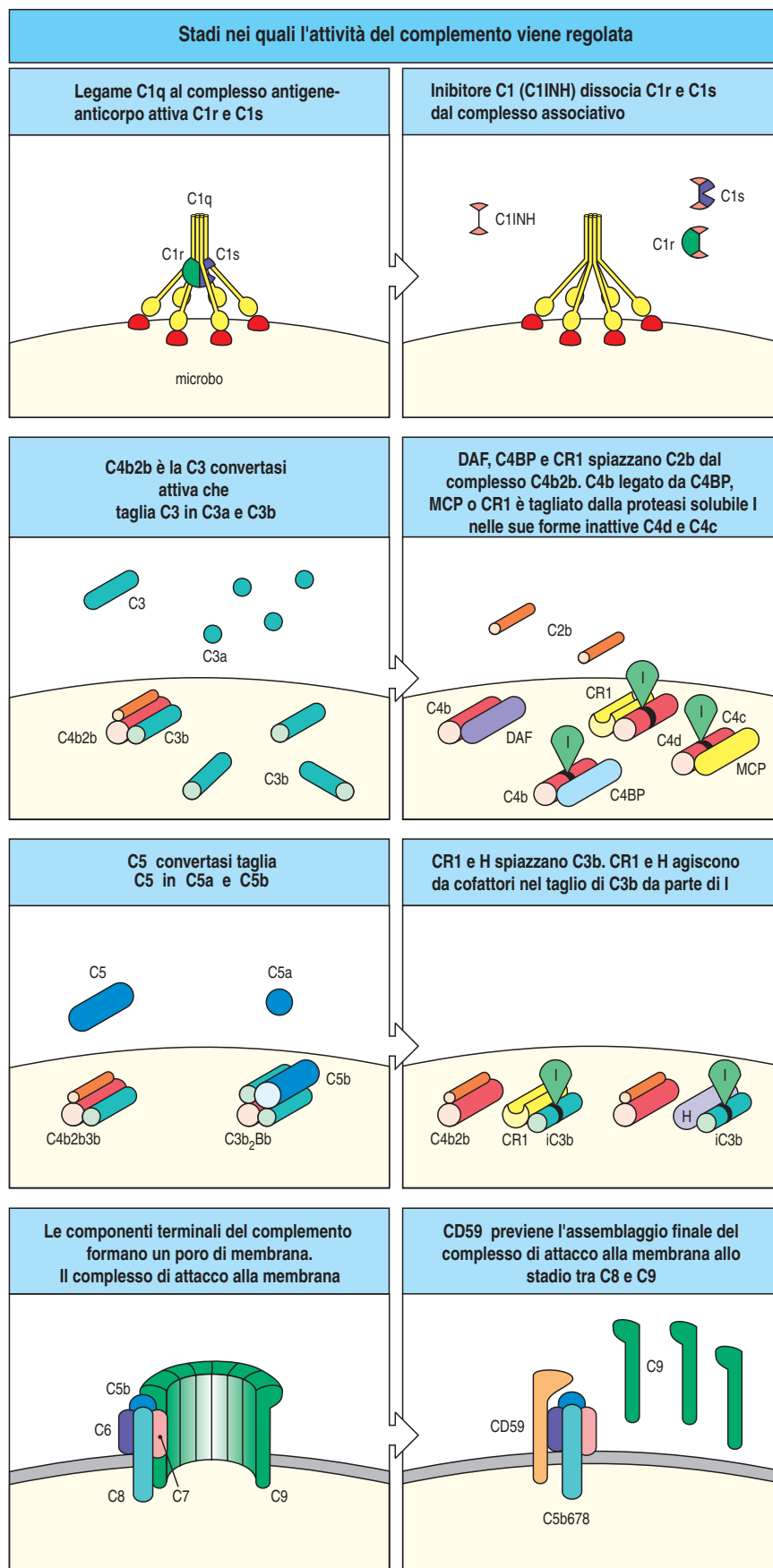


Fig. 2.37 L'attivazione del complemento è regolata da una serie di proteine che servono per proteggere le cellule dell'ospite da danni accidentali. Queste proteine agiscono in diversi stadi della cascata del complemento, provocando la dissociazione dei complessi o catalizzando la degradazione enzimatica delle proteine del complemento legate covalentemente. Gli stadi della cascata del complemento sono illustrati schematicamente lungo il lato sinistro della figura, con le reazioni di controllo alla destra. La convertasi C3 della via alternativa è regolata similmente da DAF, CR1, MCP, e dal fattore H.

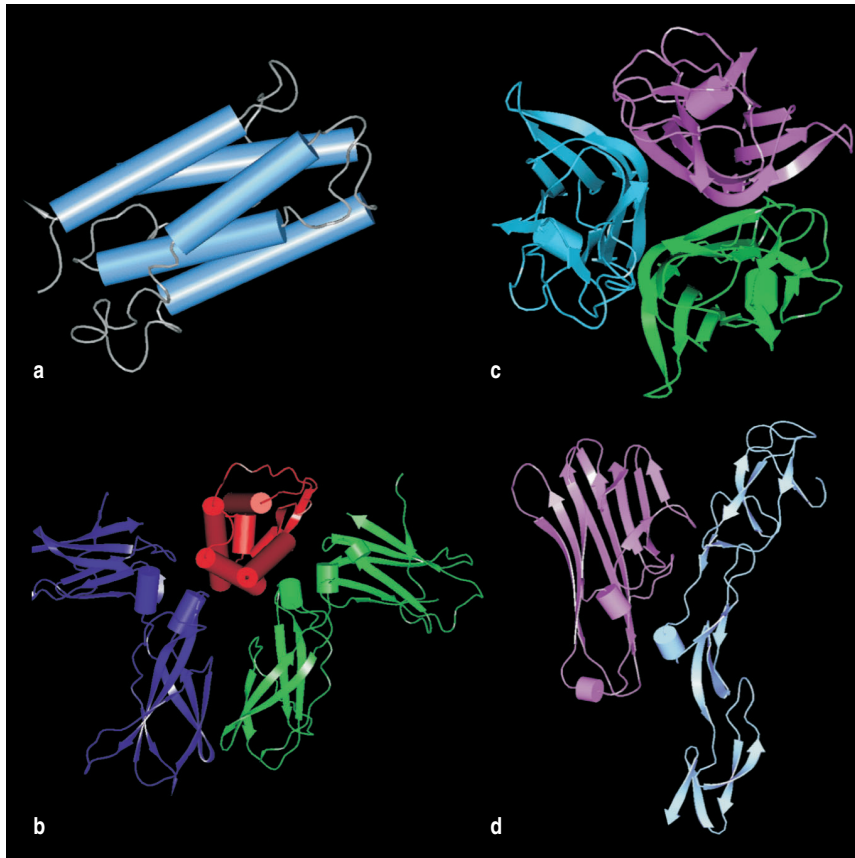


Fig. 2.38 Le citochine ed i loro recettori possono essere raggruppati in un ristretto numero di famiglie strutturali.

Sono mostrati dei rappresentanti delle famiglie dell'ematopoietina e del TNF. Le citochine sono nella fila in alto con sotto i loro recettori. L'ematopoietina è rappresentata da IL-4 (pannello a). Sono piccole proteine a singola catena. Un modello ipotetico del recettore dimerico per IL-4 (basato sulla struttura del recettore per l'ormone della crescita umano, ed esso correlato) è mostrato nel pannello b, con IL-4 legata indicata in rosso. Il fattore di necrosi tumorale (TNF) e le molecole ad esso correlate esistono in forma di trimeri, come mostrato nel pannello c. La struttura di una subunità di recettore per TNF che lega una forma monometrica di TNF è mostrata nel pannello d. Le altre famiglie strutturali di rilevanza immunologica sono gli interferoni e i loro recettori e le chemochine con i loro recettori.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

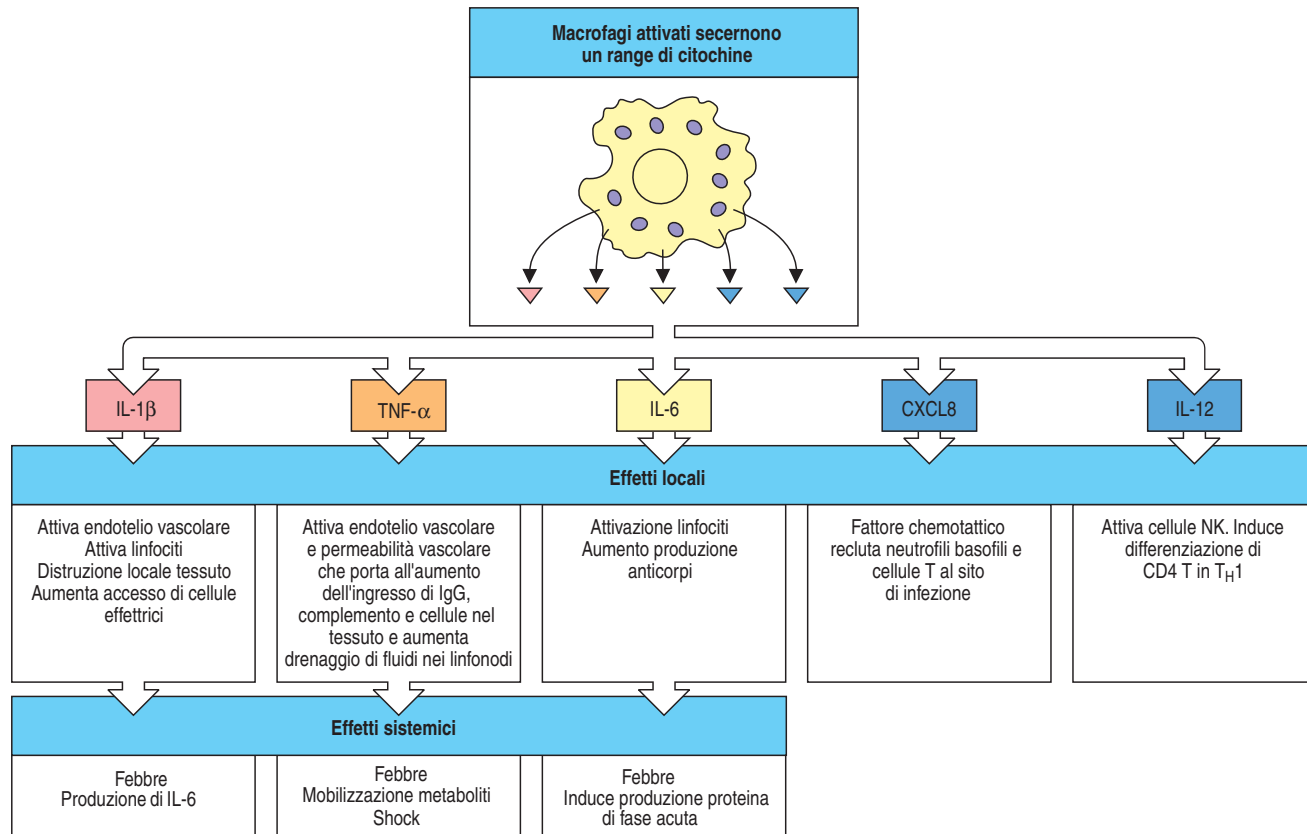


Fig. 2.39 Le citochine importanti secrete dai macrofagi in risposta a prodotti batterici comprendono IL-1, IL-6, CXCL8, IL-12 e TNF- α . TNF- α è un induttore della risposta infiammatoria locale che aiuta a contenere le infezioni. Esso ha anche effetti sistemici, molti dei quali dannosi (vedi Sez. 2.24). La chemochina CXCL8 è anch'essa coinvolta nella risposta infiammatoria locale, contribuendo ad attirare i neutrofili nel sito d'infezione. IL-1, IL-6, e TNF- α hanno un ruolo critico nell'indurre la risposta di fase acuta nel fegato (vedi Sez. 2.25) e nell'indurre la febbre, che favorisce l'effettiva difesa dell'ospite in diversi modi. IL-12 attiva le cellule NK e favorisce la differenziazione delle cellule CD4 nel sottotipo T_H1 nell'immunità acquisita.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

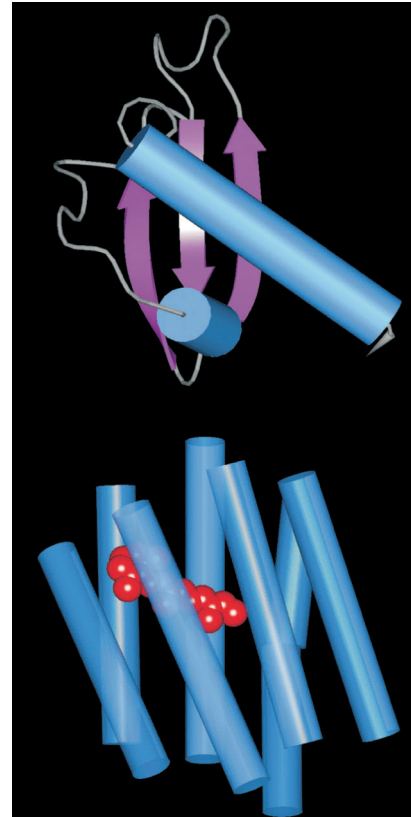


Fig. 2.40 Le chemochine sono una famiglia di proteine con struttura simile che si legano a recettori per chemochine, i quali sono essi stessi parte di una vasta famiglia di recettori associati a proteine G.

Le chemochine sono qui rappresentate da CXCL8 (struttura in alto). I recettori delle chemochine sono membri della famiglia dei recettori a sette domini transmembrana, che comprende anche il fotorecettore rodopsina e molti altri. Hanno sette eliche transmembrana, e tutta la famiglia interagisce con le proteine G. La prima struttura ad essere definita per un recettore a sette domini transmembrana è stata quella della proteina della batteriorodopsina; è qui raffigurata (struttura in basso) mostrando le eliche transmembrana (blu) con il ligando legato (in questo caso il retinale) in rosso. Essenzialmente tutte queste strutture sono inserite e circondate dalla membrana cellulare. I cilindri rappresentano le α -eliche e le frecce i foglietti β .



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

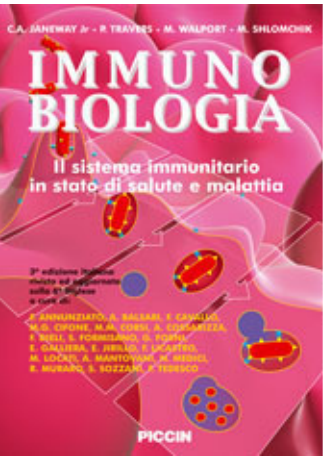
IMMUNOBIOLOGIA

Classe	Chemochina	Prodotta da	Recettori	Cellule attratte	Effetti maggiori
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monociti Macrofagi Fibroblasti Cheratinociti Cellule endoteliali	CXCR1 CXCR2	Neutrofili Cellule T immature	Mobilizza, attiva e degranula neutrofili Angiogenesi
	CXCL7 (PBP, β -TG NAP-2)	Piastrine	CXCR2	Neutrofili	Attiva neutrofili Riassorbimento coagulo Angiogenesi
	CXCL1 (GRO α) CXCL2 (GRO β) CXCL3 (GRO γ)	Monociti Fibroblasti Endotelio	CXCR2	Neutrofili Cellule T immature Fibroblasti	Attiva neutrofili Fibroplasia Angiogenesi
	CXCL10 (IP-10)	Keratinociti Monociti Cellule T Fibroblasti Endotelio	CXCR3	Cellule T inattive Cellule NK Monociti	Immunostimolante Antiangiogenico Promuove immunità T _H 1
	CXCL12 (SDF-1)	Stroma	CXCR4	Cellule T immature Progenitore di cellule B (CD34 ⁺)	Sviluppo linfociti B Homing linfociti Compete con HIV-1
	CXCL13 (BLC)	Stroma	CXCR5	Cellule B	Homing linfociti
CC	CCL3 (MIP-1 α)	Monociti Cellule T Mastociti Fibroblasti	CCR1, 3, 5	Monociti Linfociti T e cellule NK Bastofili Cellule dendritiche	Compete con HIV-1 Difesa antivirale Promuove immunità T _H 1
	CCL4 (MIP-1 β)	Monociti Macrofagi Neutrofili Endotelio	CCR1, 3, 5	Monociti NK e cellule T Cellule dendritiche	Compete con HIV-1
	CCL2 (MCP-1)	Monociti Macrofagi Fibroblasti Cheratinociti	CCR2B	Monociti NK e cellule T Bastofili Cellule dendritiche	Attiva macrofagi Rilascio istamina dei bastofili Promuove immunità T _H 2
	CCL5 (RANTES)	Linfociti T Endotelio Piastrine	CCR1, 3, 5	Monociti NK e cellule T Bastofili Eosinofili Cellule dendritiche	Degranulazione bastofili Attiva cellule T Infiammazione cronica
	CCL11 (Eotassina)	Endotelio Monociti Epitelio Linfociti T	CCR3	Eosinofili Monociti Cellule T	Ruolo in allergia
	CCL18 (DC-CK)	Cellule dendritiche	?	Cellule T immature	Ruolo nell'attivazione cellule T immature
C	XCL1 (Linfotactina)	CD8 ⁺ CD4 ⁺ Linfociti T	CXCR1	Timociti Cellule dendritiche Cellule NK	Traffico linfociti e sviluppo
CXXXC (CX ₃ C)	CX3CL1 (Frattalchina)	Monociti Endotelio Cellule della microglia	CX ₃ CR1	Monociti Cellule T	Adesione leucociti all'endotelio Infiammazione encefalo



C.A. Janeway Jr - P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

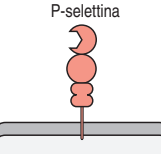
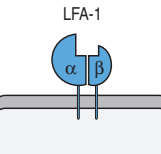
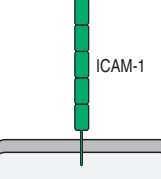
		Nome	Distribuzione tissutale	Ligando
Selettine		P-selettina (PADGEM, CD62P)	Endotelio attivato e piastrine	PSGL-1, sialyl-Lewis ^x
		E-selettina (ELAM-1, CD62E)	Endotelio attivato	Sialyl-Lewis ^x
Lega carboidrati Inizia interazione leucociti- endotelio				
Integrine		$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a/CD18)	Monociti, Cellule T, Macrofagi, Neutrofili, Cellule dendritiche	ICAMs
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b/CD18)	Neutrofili, Monociti, Macrofagi	ICAM-1, iC3b, fibrinogeno
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c/CD18)	Cellule dendritiche, Macrofagi, Neutrofili	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d/CD29)	Monociti macrofagi	Fibronettina
Legano molecole adesione e matrice extracellulare. Forte adesione				
Superfamiglia Immunoglobuline		ICAM-1 (CD54)	Endotelio attivato	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Endotelio inattivo, Cellule dendritiche	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Endotelio attivato	VLA-4
		PECAM (CD31)	Leucociti attivati, Giunzioni endoteliali cellulari	CD31
Vari ruoli in adesione. Ligandi per integrine				

Fig. 2.42 Molecole di adesione coinvolte nell'interazione leucocitaria. Molte famiglie strutturali di molecole di adesione hanno un ruolo nella migrazione, posizionamento e interazione cellula-cellula dei leucociti: le selettine, le integrine, e proteine delle famiglia delle immunoglobuline. Le figure mostrano schematicamente un esempio per ogni famiglia, una lista di altri membri della famiglia che partecipano alle interazioni con i leucociti, la loro distribuzione cellulare e la loro ligando nell'interazione per l'adesione. Questi membri della famiglia sono limitati a quelli che partecipano all'infiammazione e ad altri meccanismi dell'immunità innata. Le stesse molecole, insieme ad altre, partecipano all'immunità acquisita e verranno descritte nei Capitoli 8 e 10. La nomenclatura di diverse molecole della famiglia è confusa, poiché spesso questa riflette il modo in cui queste molecole sono state inizialmente identificate piuttosto che riflettere le loro caratteristiche strutturali. Nomi alternativi per ciascuna delle molecole di adesione sono indicati nelle parentesi. Il solfato di sialil-Lewis, che viene riconosciuto dalle P-selettine e dalle E-selettine, è un oligosaccaride presente sulle glicoproteine del leucociti circolanti. La sulfatazione può avvenire alternativamente sui sei atomi di galattosio della N-acetilglucosamina, ma non su entrambe.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

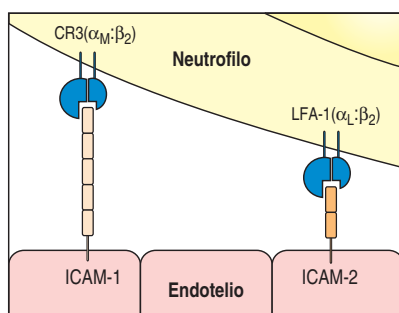


Fig. 2.43 L'adesione dei fagociti all'endotelio vascolare è mediata dalle integrine.

L'endotelio vascolare, quando è attivato da mediatori infiammatori, esprime due molecole di adesione, ICAM-1 e ICAM-2. Queste sono ligandi per le integrine espresse dai fagociti $\alpha_L\beta_2$ (chiamati anche LFA-1 o CD11a:CD18) e $\alpha_M\beta_2$ (chiamati anche CR3, Mac-1 o CD11b:CD18).

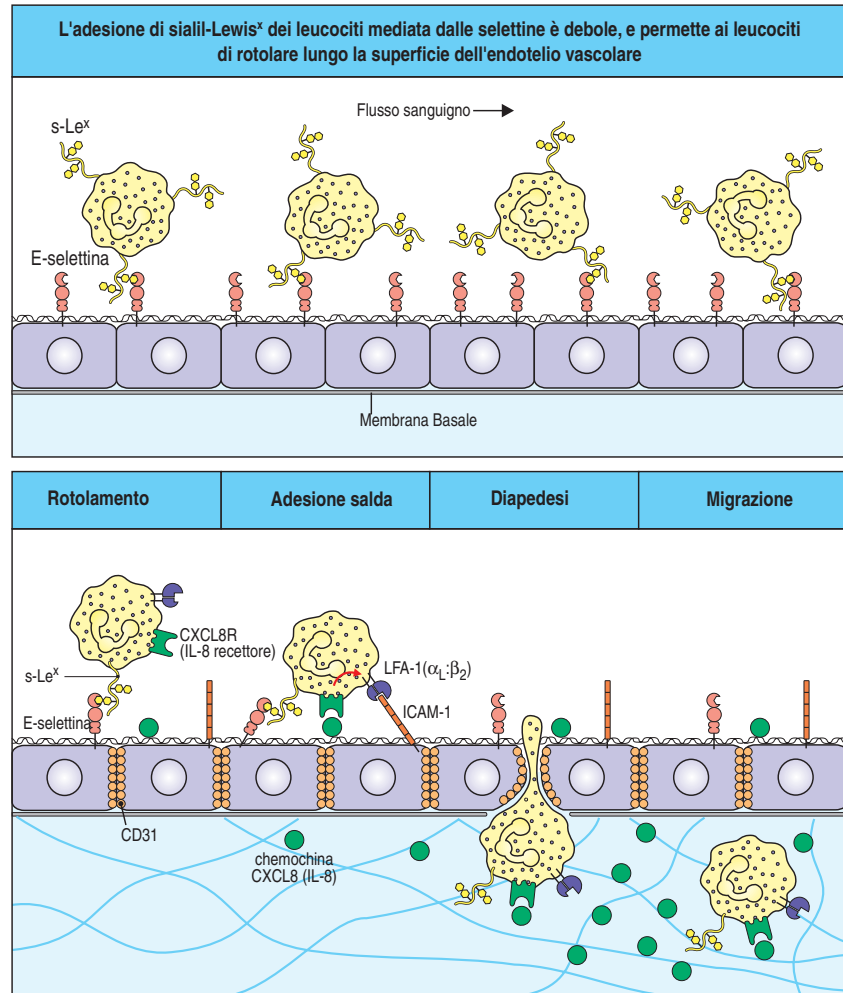
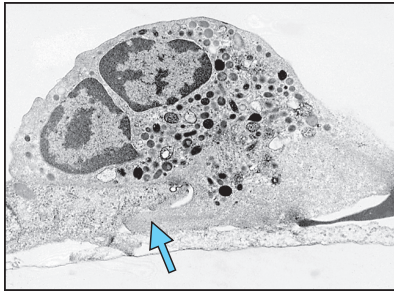


Fig. 2.44 I neutrofili lasciano il flusso sanguigno e migrano verso il sito d'infezione in un processo a più fasi mediato da interazioni adesive che sono regolate da citochine prodotte dai macrofagi e da chemochine.

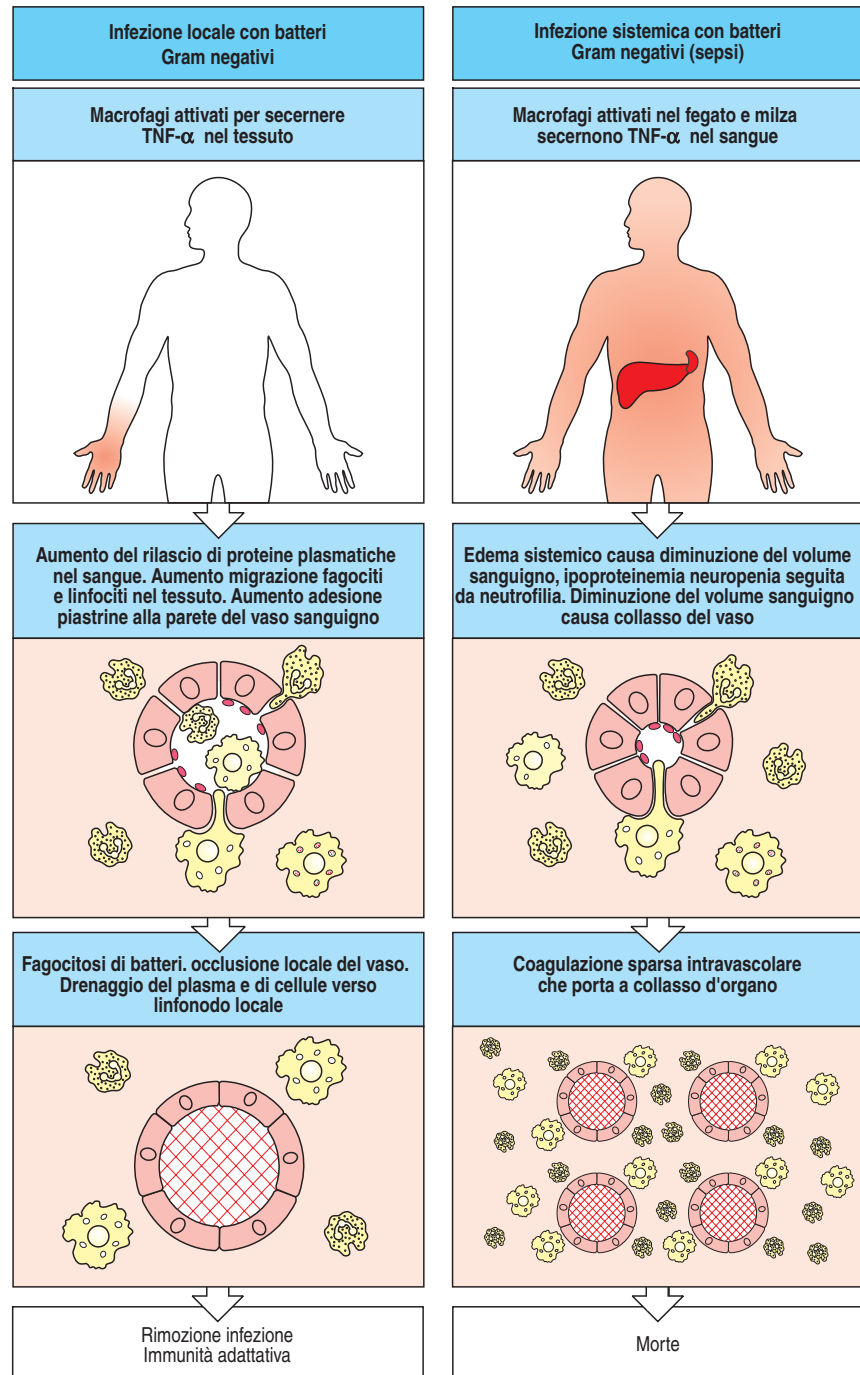
Il primo passo (pannello in alto) coinvolge il legame irreversibile dei leucociti all'endotelio vascolare attraverso l'interazione delle selettine indotte sull'endotelio ed i loro ligandi carboidratici sul leucocita, qui mostrato per l'E-selettina ed il suo ligando, il gruppo di sialil-Lewis (S-Le^x). Questa interazione non è in grado di ancorare le cellule contro la forza del flusso sanguigno, e infatti esse rotolano lungo l'endotelio, formando e rompendo continuamente il contatto. Il legame comunque, consente interazioni più forti, che avvengono come risultato dell'induzione di ICAM-1 sull'endotelio e dell'attivazione dei suoi recettori LFA-1 e CR3 (Mac-1) (non mostrato) sul leucocita, attraverso il contatto con una chemochina come CXCL8. Il legame stretto tra queste molecole ferma il rotolamento e permette ai leucociti di insinuarsi attraverso le cellule endoteliali che formano la parete del vaso sanguigno (per extravasare). Le integrine leucocitarie LFA-1 e CR3 sono necessarie per l'extravasazione e per la migrazione verso chemoattraenti. Si ritiene che anche l'adesione tra le molecole di CD31, espresse sia sui leucociti che nelle giunzioni delle cellule endoteliali possa contribuire all'extravasazione. Il leucocita ha inoltre bisogno di attraversare la membrana basale: penetra in essa con l'aiuto di enzimi metalloproteinasi che sono espressi sulla superficie cellulare. Infine, il leucocita migra lungo un gradiente di chemochine (qui è mostrata CXCL8) secrete dalle cellule nel sito di infezione. Il micrografico elettronico mostra un leucocita che sta extravasando attraverso le cellule endoteliali. Le frecce blu indicano lo pseudopodio che il leucocita sta inserendo tra le cellule endoteliali. *Fotografia (ingrandita 5500 volte) gentilmente concessa da I.Bird e J.Spragg.*



C.A. Janeway Jr. P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

Fig. 2.45 Il rilascio di $\text{TNF-}\alpha$ da parte dei macrofagi induce un effetto protettivo locale, ma $\text{TNF-}\alpha$ può avere effetti dannosi quando è rilasciato sistemicamente. Il pannello di sinistra indica le cause e le conseguenze del rilascio locale di $\text{TNF-}\alpha$, ed il pannello di destra mostra le cause e le conseguenze del suo rilascio sistematico. Entrambe i pannelli a destra e sinistra e quello centrale illustrano gli effetti comuni di $\text{TNF-}\alpha$, che agisce sui vasi sanguigni e soprattutto sulle venule, per aumentare il flusso sanguigno, per aumentare la permeabilità vascolare del fluido delle proteine e delle cellule stesse, e per aumentare l'adesività endoteliale di leucociti e piastrine. Il rilascio locale quindi permette un ingresso di fluido, cellule e proteine nel tessuto infettato che partecipano alla difesa dell'ospite. Più tardi, coaguli locali si formano nei capillari, impedendo una diffusione dell'infezione per via sanguigna, ed il fluido e le cellule accumulate vengono drenate verso il linfonodo locale, dove ha origine la risposta immunitaria innata e acquisita. Quando c'è un'infezione sistemica, o sepsi, con batteri che stimolano la produzione di $\text{TNF-}\alpha$, questo $\text{TNF-}\alpha$ è rilasciato nel sangue dai macrofagi nel fegato e nella milza ed agisce in un modo molto simile in tutti i capillari. Il risultato è lo shock, la disseminazione intravascolare di coaguli con la deplezione di fattori di coagulazione ed il conseguente danneggiamento multiplo degli organi e molto spesso morte. Questi effetti richiedono la presenza del recettore Toll-like TLR4 sui macrofagi, che forniscono il segnale iniziale in risposta a LPS.



C.A. Janeway Jr - P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

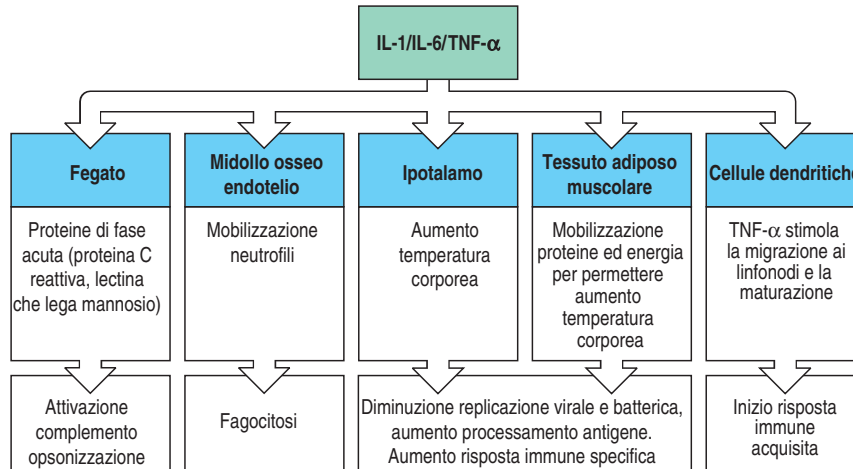


Fig. 2.46 Le citochine TNF- α , IL-1 e IL-6 hanno un ampio spettro di attività biologiche che contribuiscono a coordinare la risposta dell'organismo all'infezione.

IL-1, IL-6 e TNF- α inducono gli epatociti a sintetizzare proteine di fase acuta e il midollo osseo a rilasciare neutrofili. Le proteine di fase acuta agiscono come le opsonine, mentre la disponibilità di patogeni opsonizzati è aumentata dal maggiore reclutamento di neutrofili dal midollo osseo. IL-1, IL-6 e TNF- α sono anche piogeni endogeni, che innalzano la temperatura corporea, che si ritiene sia utile nell'eliminazione dell'infezione. Uno dei maggiori effetti di queste citochine è l'azione sull'ipotalamo, che altera la regolazione della temperatura corporea. Ad elevate temperature, la replicazione di batteri e virus viene diminuita, mentre la risposta immunitaria innata funziona in modo più efficace.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

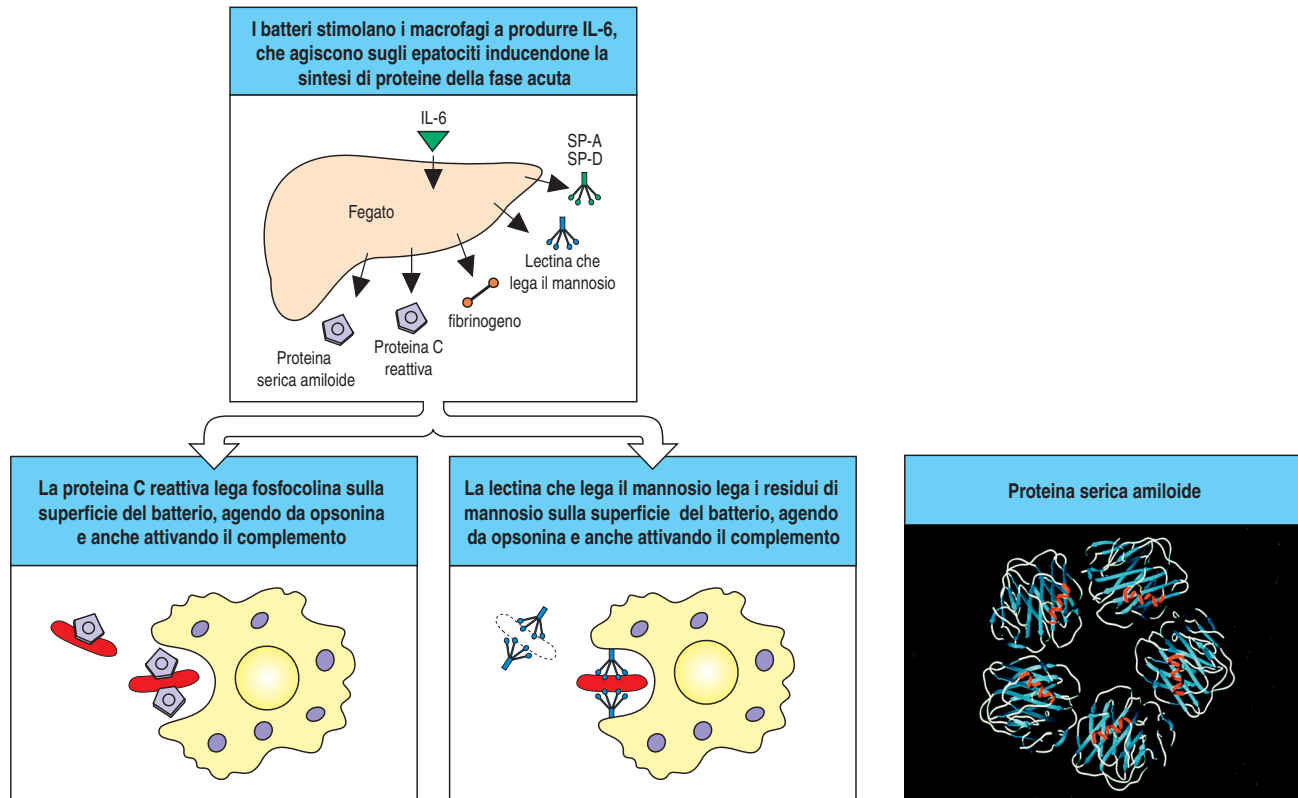


Fig. 2.47 La risposta di fase acuta produce molecole che legano i patogeni ma non le cellule dell'ospite. La proteine di fase acuta sono prodotte dalle cellule del fegato in risposta alle citochine prodotte dai macrofagi in presenza di batteri. Esse comprendono la proteina serica amiloide (SAP) (nei topi ma non nell'uomo), la proteina C-reattiva (CRP), il fibrinogeno e la lectina che lega il mannosio. SAP e CRP sono omologhi strutturali: sono entrambe pentraxine, formano dischi a cinque componenti, come mostrato per SAP (fotografia sulla destra). CRP lega fosfocolina sulla superficie di certi batteri e funghi ma non la riconosce nella forma in cui essa si trova nella membrana cellulare dell'ospite. Agiscono entrambe di per sé da opsonine ed attivano la via classica di attivazione del complemento, legandosi a C1q per aumentare l'opsonizzazione. MBL è un membro della famiglia delle collectine, che comprende le proteine surfactanti lunghe SP-A e SP-D. Anch'esso ricorda C1q nella struttura. Come CRP, MBL può fungere da opsonina di per sé, come fanno SP-A e SP-D. *Modello strutturale gentilmente concesso da J. Emsley.*



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

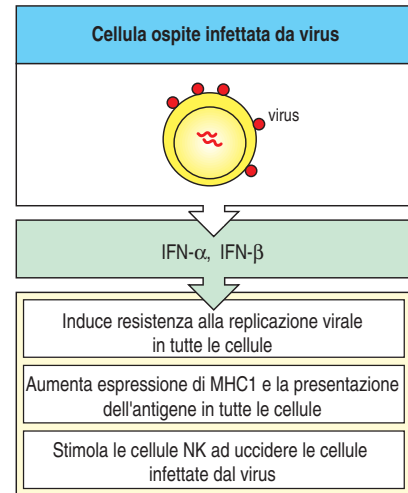


Fig. 2.48 Gli interferoni sono proteine antivirali prodotte dalle cellule in risposta alle infezioni virali. Gli interferoni (IFN)- α e - β hanno tre funzioni principali. Primo, inducono resistenza alla replicazione virale di cellule non ancora infettate tramite l'attivazione di geni che provocano la distruzione del mRNA ed inibiscono la traduzione di alcune proteine virali e dell'ospite. Secondo, possono indurre le espressioni di MHC di classe I nella maggior parte dei tipi cellulari dell'organismo, aumentando così la loro resistenza verso le cellule NK; essi possono inoltre aumentare la sintesi di molecole MHC di classe I in cellule che sono state appena infettate dal virus, rendendole così più soggette alla distruzione da parte delle cellule T CD8 citotossiche (vedi Cap. 8). Terzo, essi attivano le cellule NK, che alla fine uccidono selettivamente le cellule infettate dal virus.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

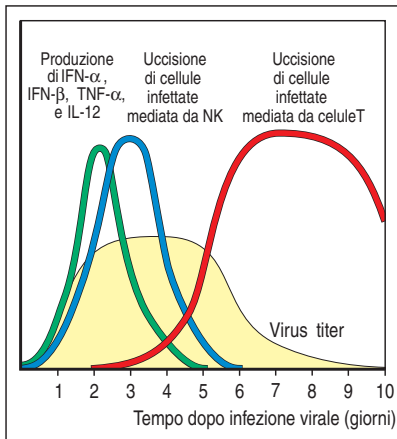


Fig. 2.49 Le cellule natural killer (NK) sono un componente precoce della risposta dell'ospite all'infezione virale.

Gli esperimenti sui topi hanno mostrato che IFN- α e IFN- β e le citochine TNF- α e IL-12 compaiono per primi, seguiti da un'ondata di cellule NK, che insieme controllano la replicazione virale ma non eliminano il virus.

L'eliminazione del virus è raggiunta quando vengono prodotte cellule T CD8 specifiche per il virus. Senza le cellule NK, il livello di alcuni virus è molto più alto nei primi giorni dell'infezione, e può essere letale se non viene trattato in modo massiccio con composti antivirali.



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

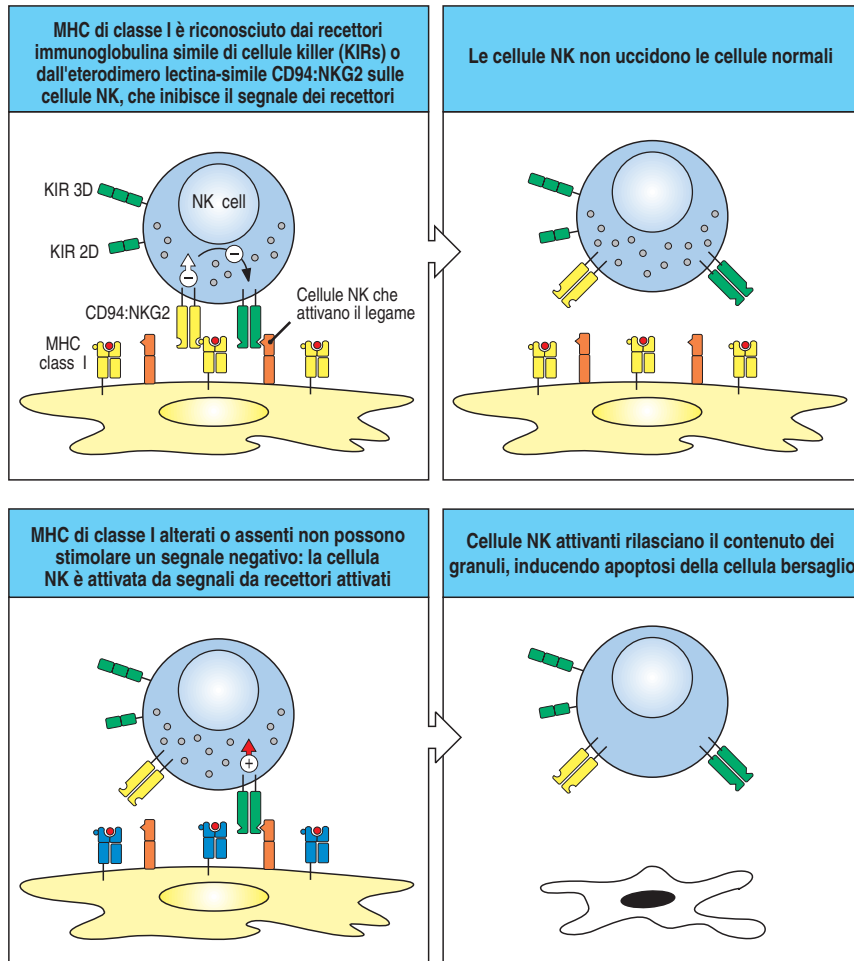


Fig. 2.50 Un possibile meccanismo con cui le cellule NK distinguono le cellule infettate da quelle non infette.

Un meccanismo di riconoscimento proposto è qui mostrato. Le cellule NK possono usare differenti recettori che segnalano loro di uccidere, tra cui i recettori attivatori lectina-simili, o "recettori killer", che riconoscono i carboidrati sulle cellule self. D'altra parte, un altro gruppo di recettori, chiamati Ly49 nel topo, e recettori immunoglobulinici killer (KIRs) nell'uomo, riconoscono le molecole MHC di classe I ed inibiscono la loro uccisione da parte delle cellule NK, contrastando l'azione delle cellule killer. Questi segnali inibitori vengono persi quando le cellule bersaglio non esprimono MHC di classe I e forse anche in cellule infettate con il virus, che possono inibire l'espressione di MHC I o alterare la sua conformazione. Un'altra possibilità è che normali cellule non infettate rispondano a IFN- α e IFN- β aumentando la loro espressione di MHC di classe I diventando resistenti all'uccisione da parte delle cellule NK attivate. Al contrario, le cellule infettate possono essere incapaci di questo aumento di espressione di MHC di classe I, diventando un bersaglio per le cellule NK attivate. Ly49 e KIR appartengono a differenti famiglie di proteine- la lectina di tipo C per Ly49 e la superfamiglia delle immunoglobuline per i KIRs. I KIRs esistono in due forme, p58(KIR2D) e p70 (KIR3D), che differiscono per la presenza di un dominio immunoglobulinico (2D o 3D).

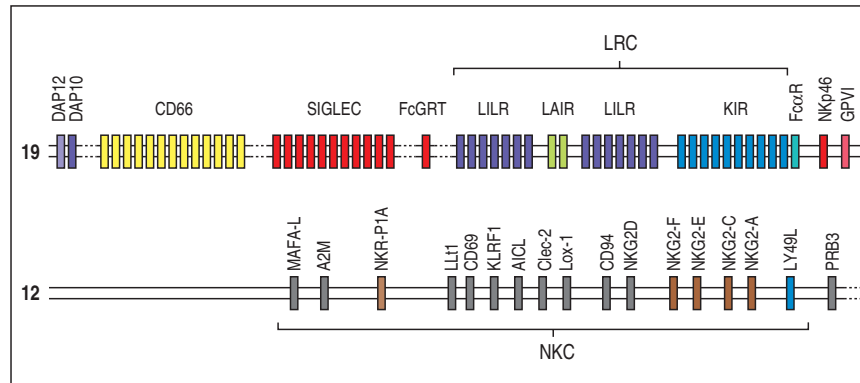


C.A. Janeway Jr. - P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA

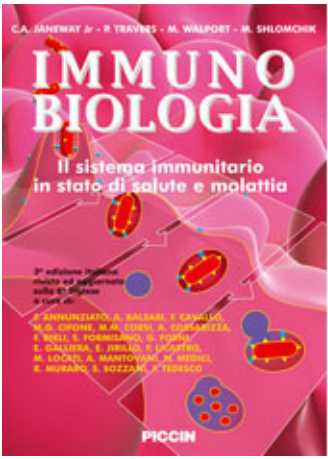
Fig. 2.51. I geni che codificano per i recettori NK si dividono in due famiglie.

La prima famiglia, il complesso recettoriale del leucocita, comprende un ampio cluster di geni codificanti una famiglia di proteine composte da domini immunoglobulinici. Questa comprende recettori immunoglobulinici (KIRs) espressi sulle cellule NK, il recettore immunoglobulinico dei leucociti (LILR) e la famiglia di geni del recettore immunoglobulino-simile associato ai leucociti (LAIR). Le lectine segnalanti (SIGLECs) ed i membri della famiglia CD66 sono localizzate nelle vicinanze. Nell'uomo, questo complesso è localizzato sul cromosoma 19. Il secondo cluster genico è chiamato complesso delle cellule natural killer (NKC), e codifica per una famiglia di recettori che comprende le proteine NKG2 e le CD94, le quali si associano insieme alle molecole NKG2 per formare un recettore funzionale. Questo complesso è localizzato sul cromosoma umano 12. La figura è basata su dati gentilmente concessi da J.Trowsdale, Cambridge University.



C.A. Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA



C.A.Janeway Jr- P.Travers
M.Walport - M.J.Shlomchik
IMMUNOBIOLOGIA

Linfociti innati-simile		
Cellule B-1	Cellule epiteliali $\gamma\delta$	Cellule NK T
Fanno anticorpi naturali, proteggono da infezioni <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Producono citochine rapidamente	Producono citochine rapidamente
Ligandi non associati a MHC	Ligandi associati a MHC di classe IB	I ligandi sono lipidi legati a CD1d
Non possono essere amplificati	Non possono essere amplificati	Non possono essere amplificati

Fig. 2.52 Le tre classi principali di linfociti dell'immunità innata e le loro proprietà.

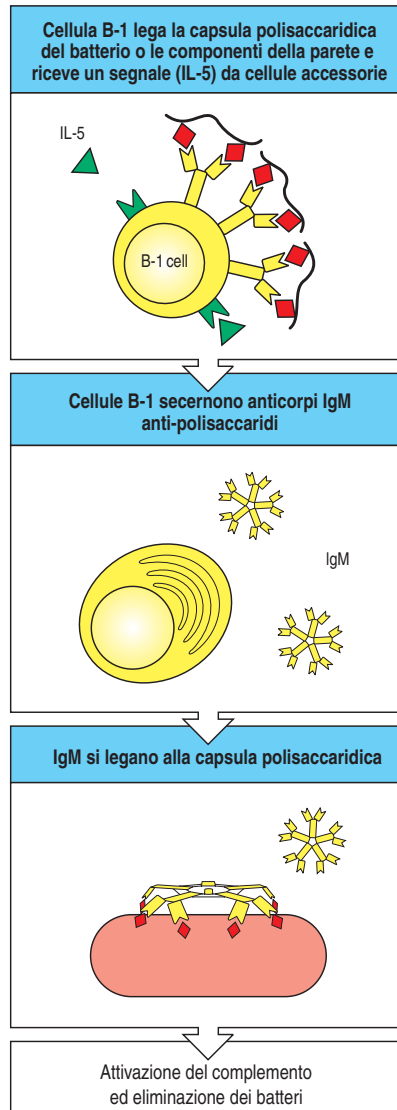


Fig. 2.53 Le cellule B-1 possono essere importanti nella risposta agli antigeni carboidratici come il lipopolisaccaride batterico. La risposta di queste cellule T avviene rapidamente, con la comparsa degli anticorpi entro 48 ore dall'infezione, presumibilmente perché vi è un'elevata frequenza di precursori dei linfociti che rispondono, quindi è richiesta un'espansione clonale minima. In assenza dell'aiuto di una cellula antigene-specifica T, sono prodotte solo le IgM e, nei topi, queste risposte avvengono principalmente attraverso l'azione del complemento, che risulta molto efficiente quando l'anticorpo appartiene all'isotipo delle IgM.



C.A. Janeway Jr- P. Travers
M. Walport - M.J. Shlomchik

IMMUNOBIOLOGIA