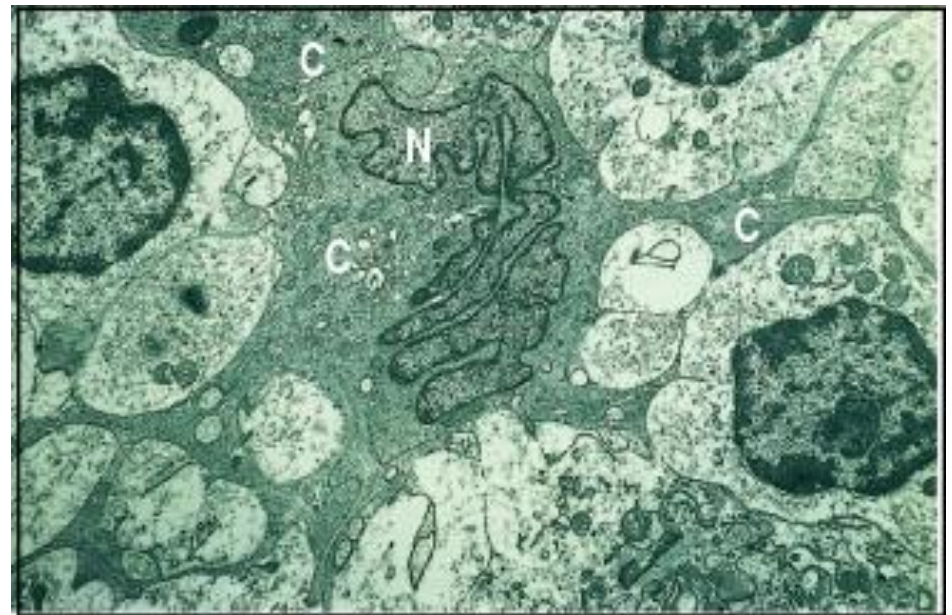
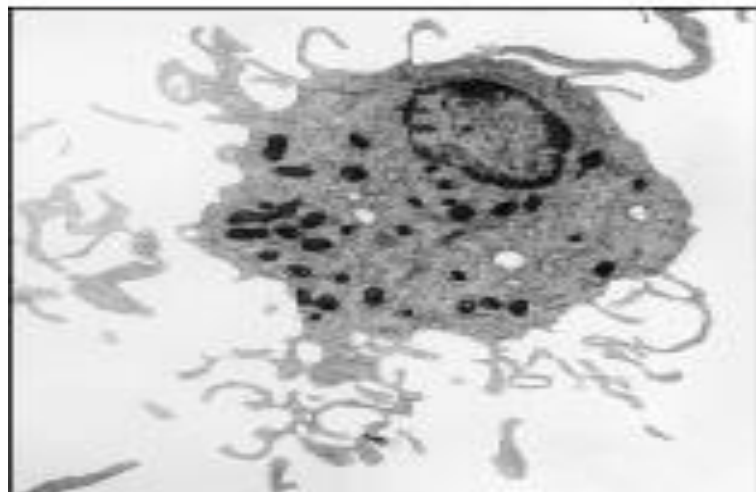
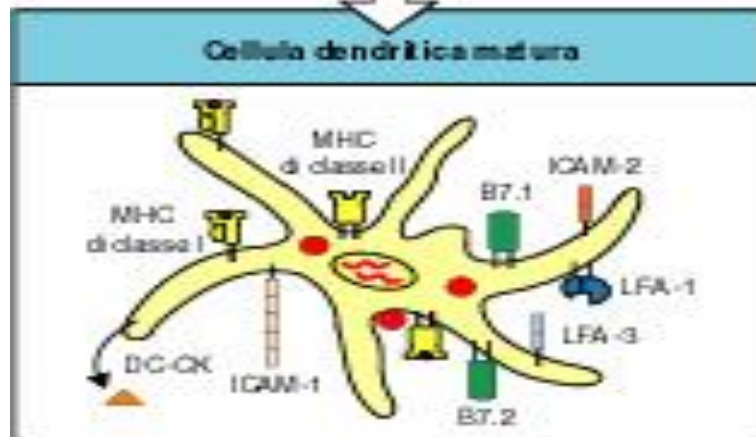
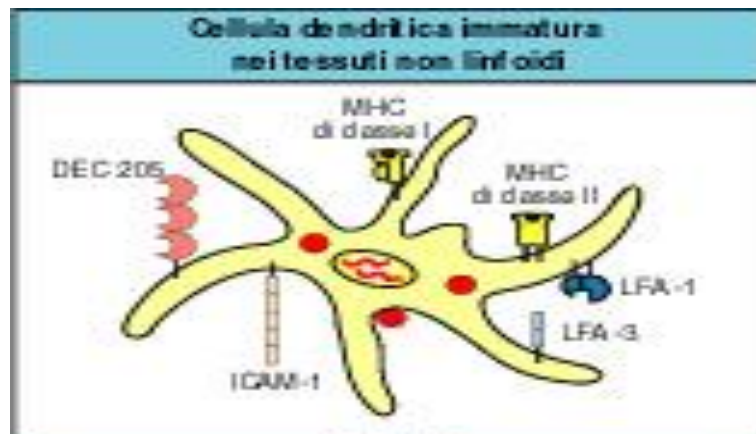
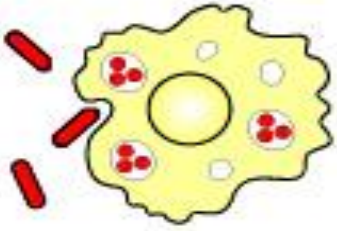
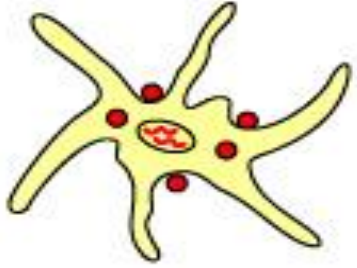
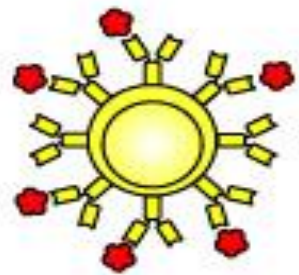


Meccanismi effettori della RISPOSTA IMMUNITARIA

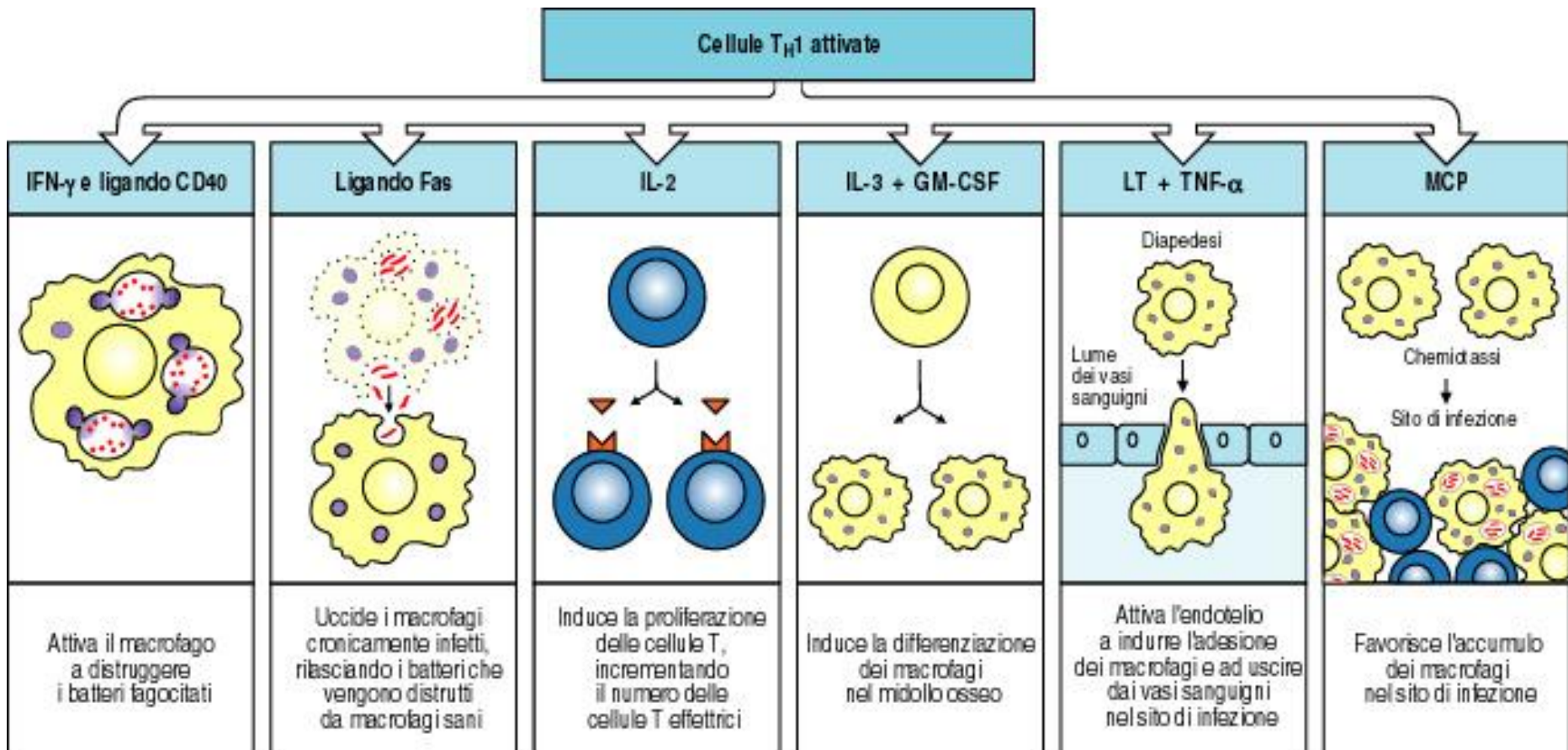
RUOLO delle APC



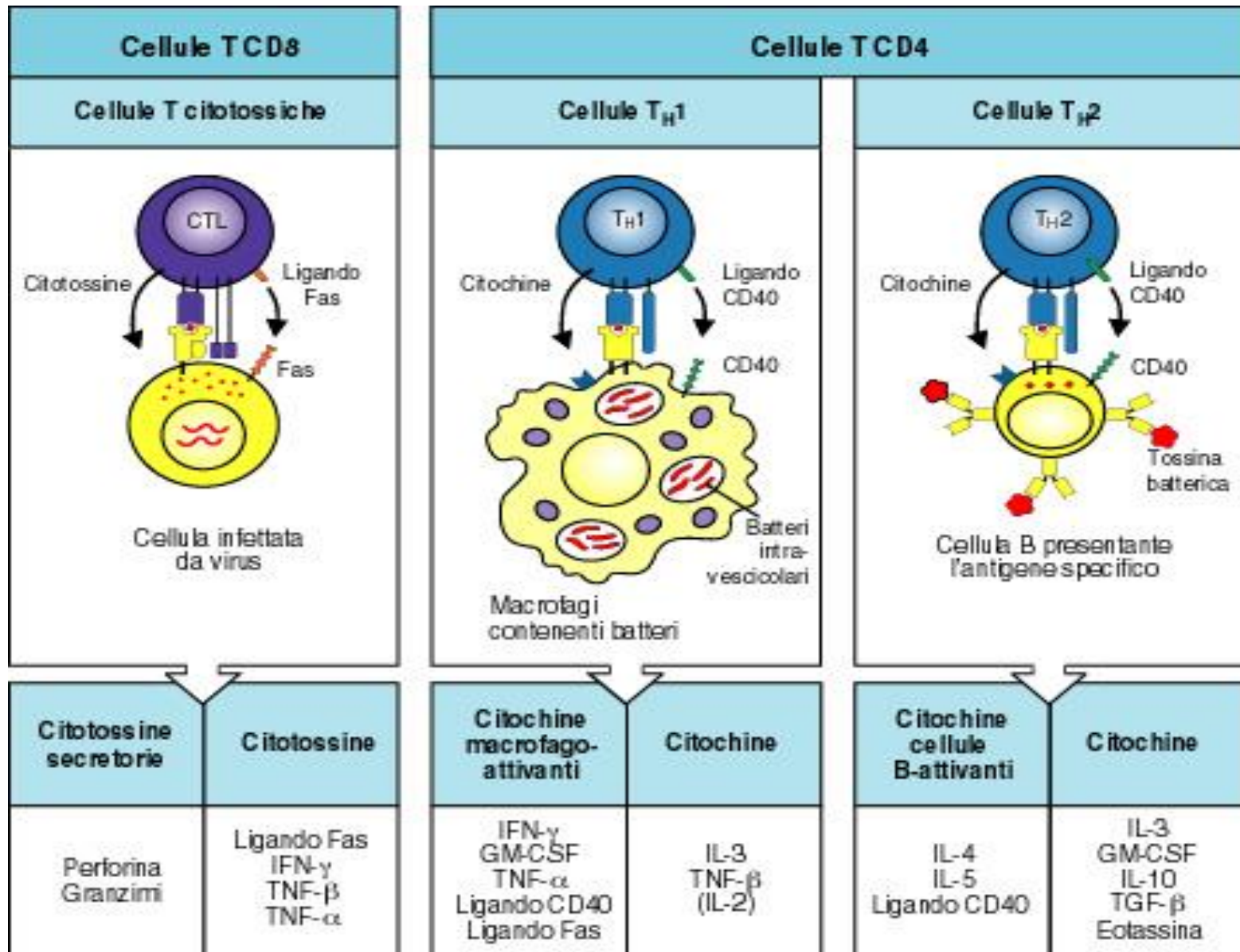
LE CELLULE 'APC' PROFESSIONALI

	Macrofagi	Cellule dendritiche	Cellule B
			
Assunzione dell'antigene	Fagocitosi +++	Fagocitosi da parte delle cellule dendritiche tessutali +++. Infezione virale ++++	Recettore antigene-specifico (Ig)
Espressione dell'MHC	Inducibile da batteri e citochine - a +++	Costitutiva ++++	Costitutiva. Con l'attivazione incrementa da +++ a ++++
Liberazione del co-stimolatore	Inducibile - a +++	Costitutiva nelle cellule dendritiche linfoidi non fagocitarie mature ++++	Inducibile - a +++
Antigene presentato	Antigeni particolati. Patogeni intra- ed extracellulari	Peptidi. Antigeni virali. (Allergeni?)	Antigeni solubili. Tossine. Virus
Localizzazione	Tessuto linfoide. Tessuto connettivo. Cavità corporee	Tessuto linfoide. Tessuto connettivo. Epiteli	Tessuto linfoide. Sangue periferico

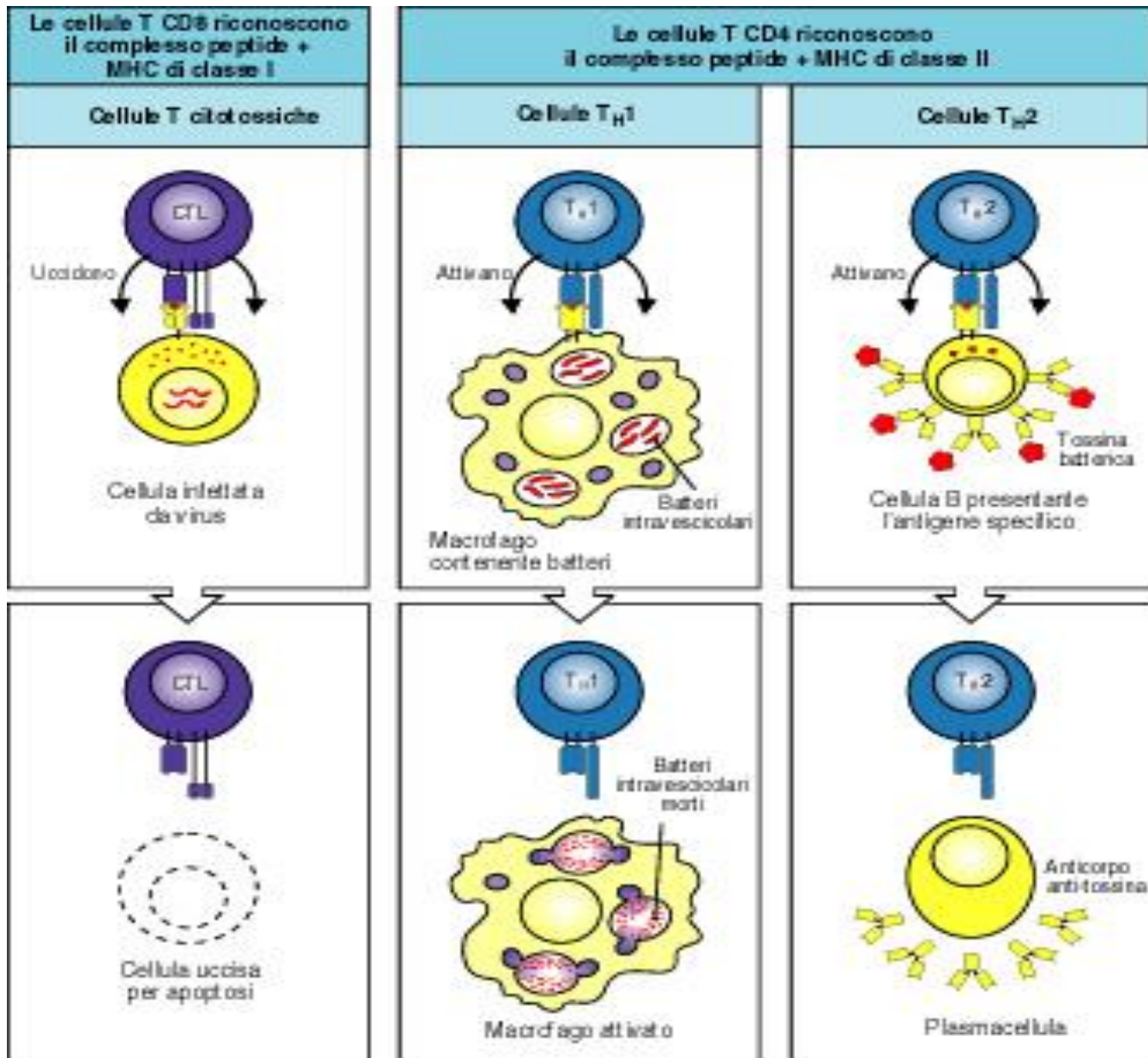
ATTIVITA' DEL LINFOCITA Th



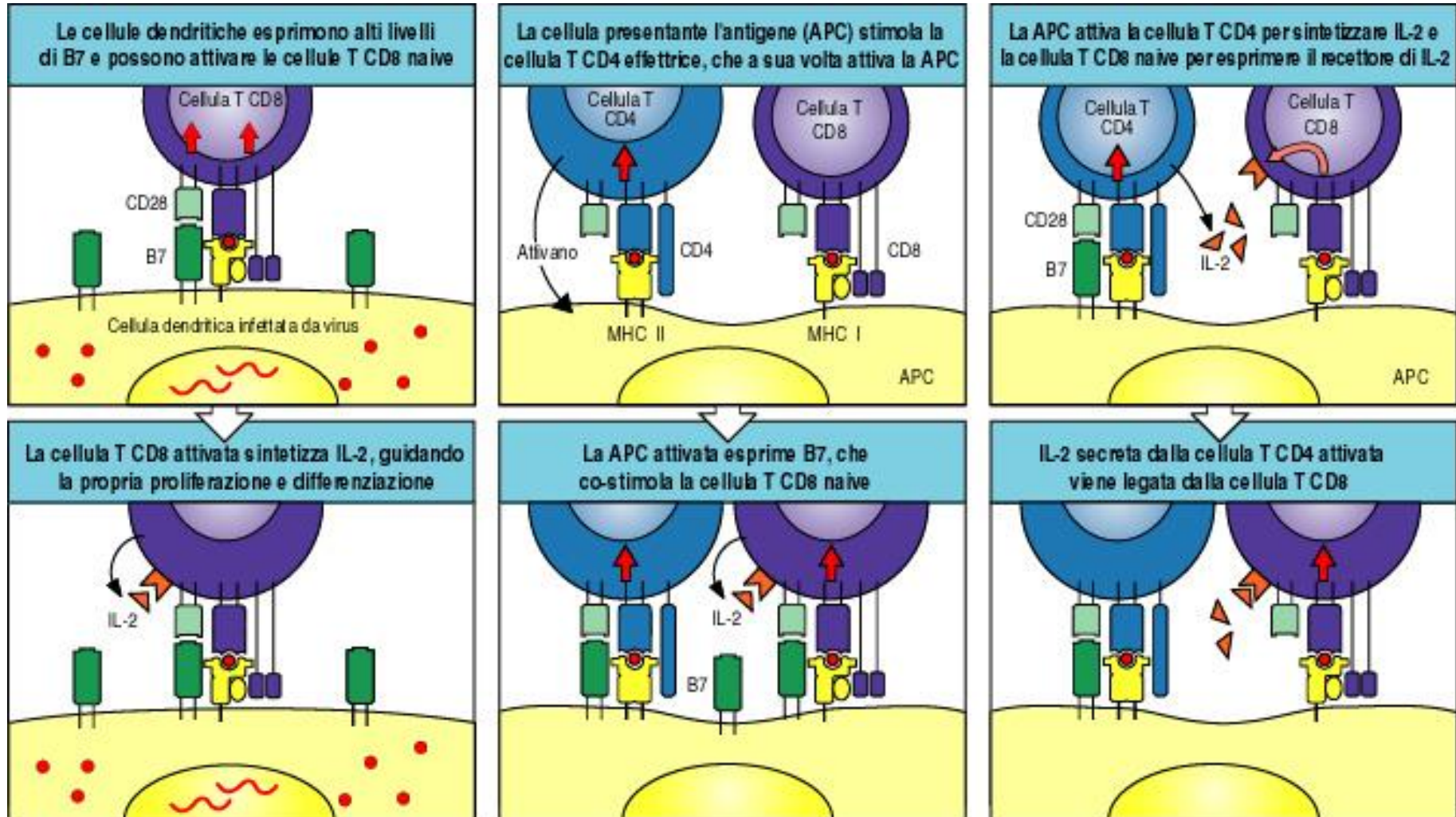
Innesco della Risposta Immunitaria



AZIONE DEI LINFOCITI T



Attivazione dei linfociti T



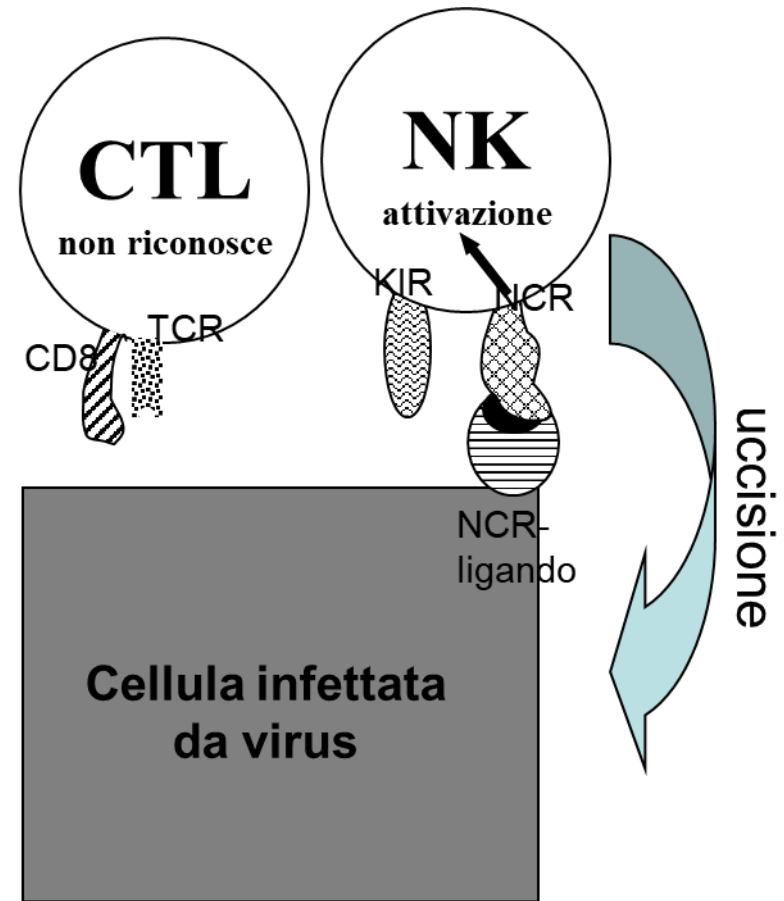
ATTIVITA' DELLE CELLULE NATURAL KILLER

1-ATTIVITA' ADCC (IgG)

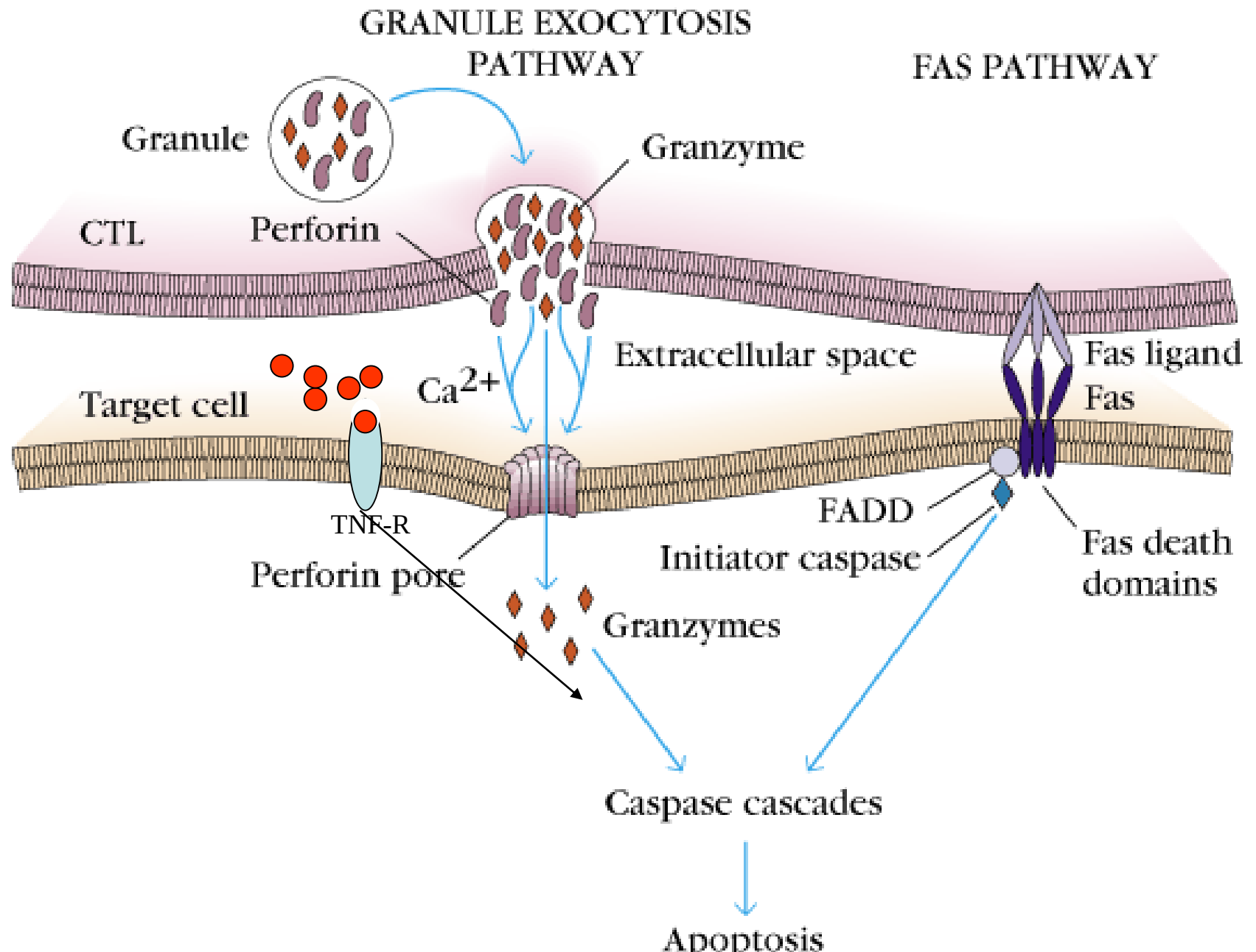
2-RICONOSCIMENTO DIRETTO
DI MOLECOLE SUL
BERSAGLIO

a-recettori ATTIVATORI
(NCR → natural cytotoxicity
receptors)

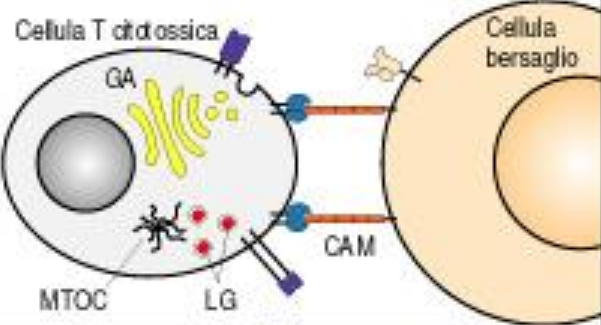
b- recettori INIBITORI
(KIR → killer inhibitory receptors)



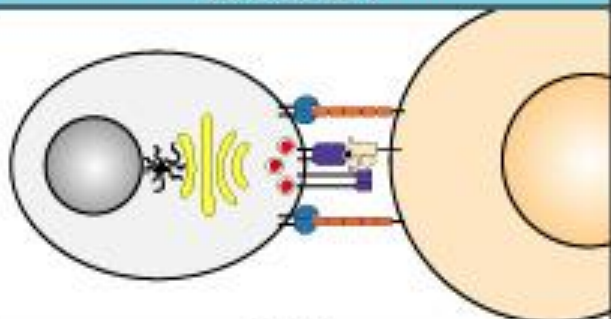
I Linfociti TC e NK inducono l'apoptosi del bersaglio con tre meccanismi



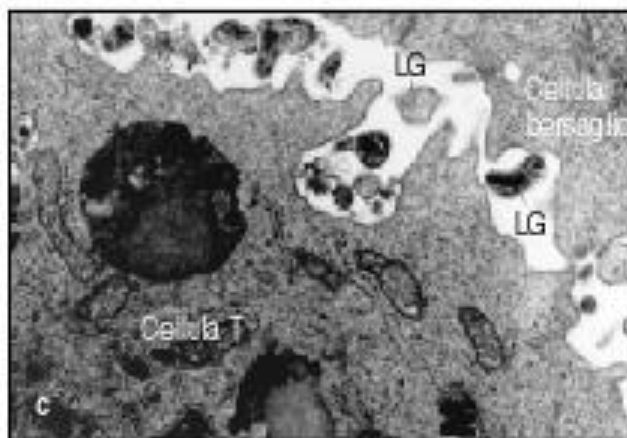
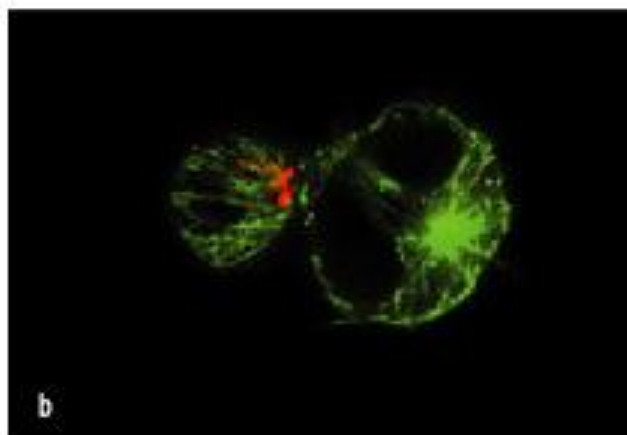
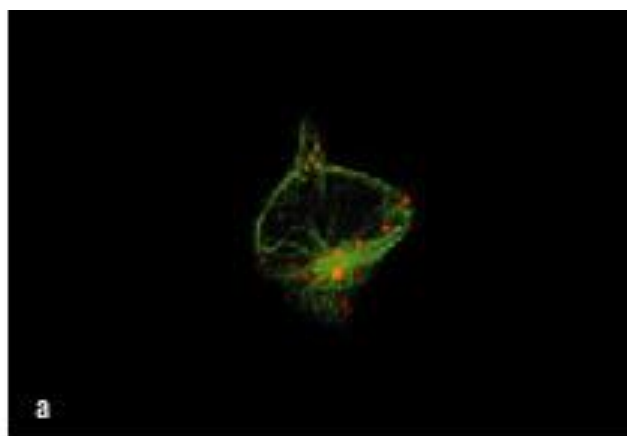
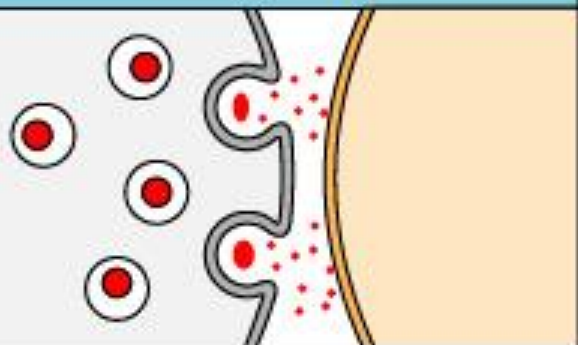
Collisione e adesione non specifica



Il riconoscimento specifico ridistribuisce le componenti del citoscheletro e del citoplasma delle cellule T



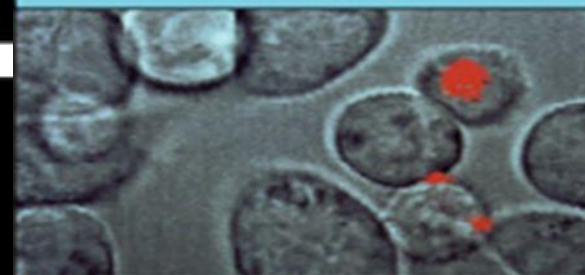
Rilascio dei granuli litici nel sito di contatto cellulare



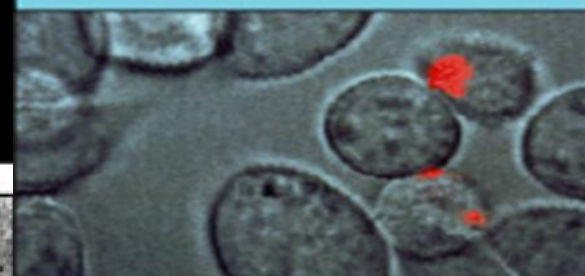
Avvio



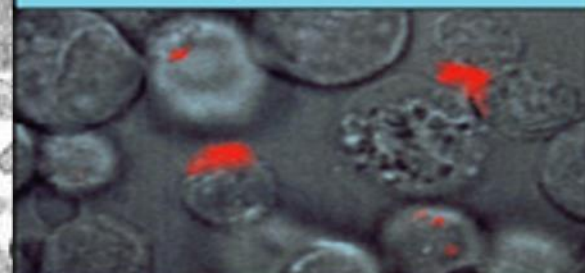
Dopo 1 minuto



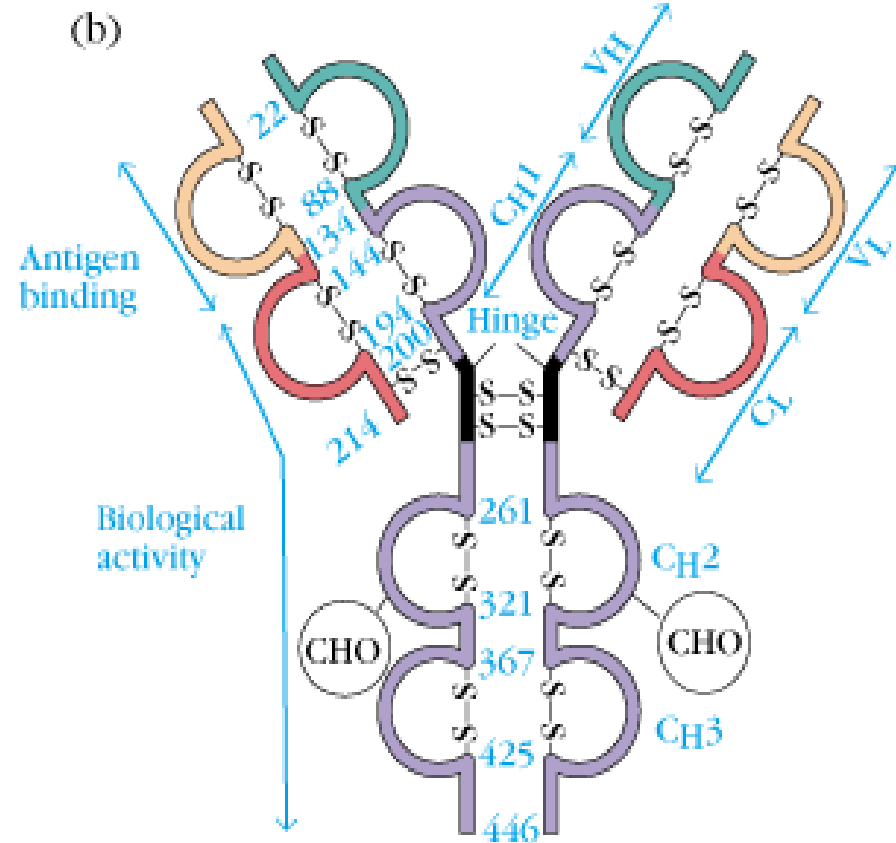
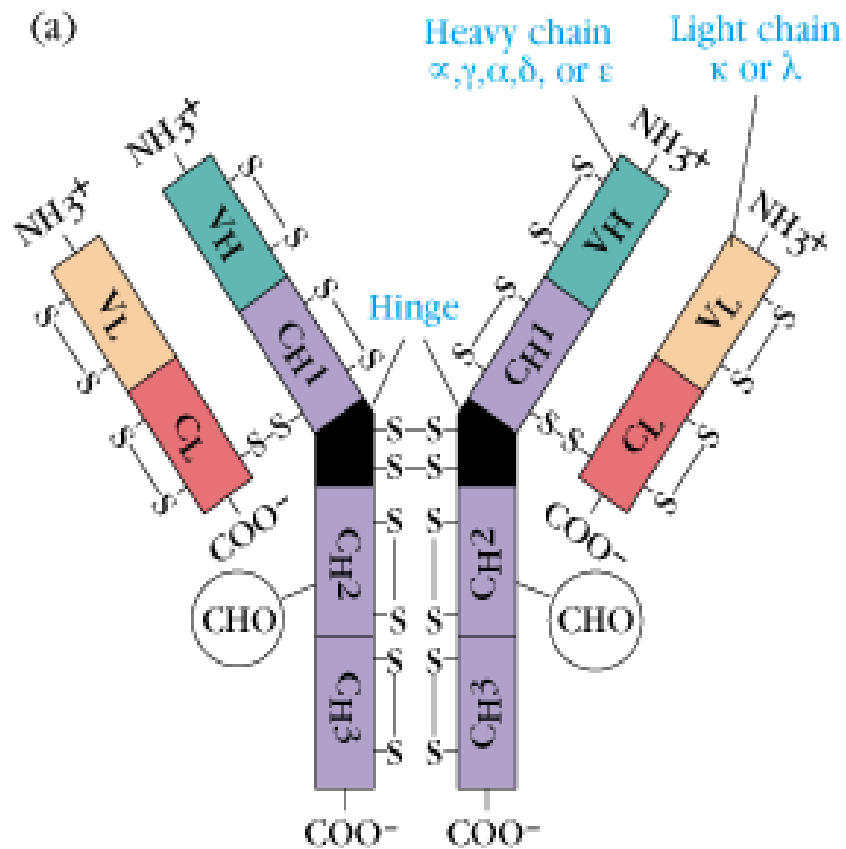
Dopo 4 minuti



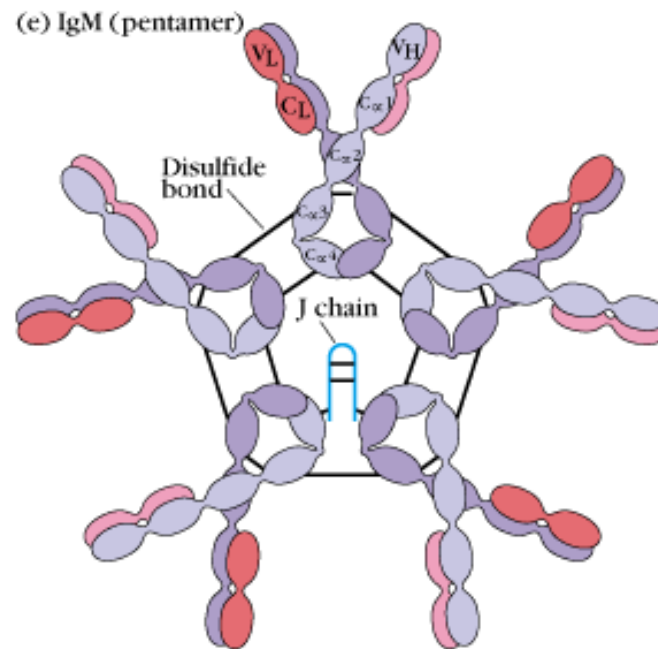
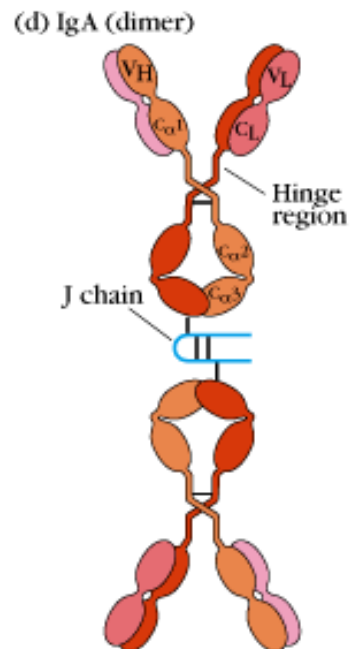
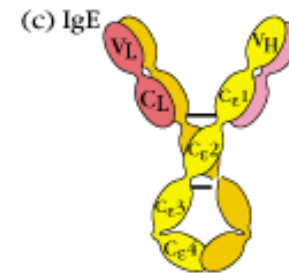
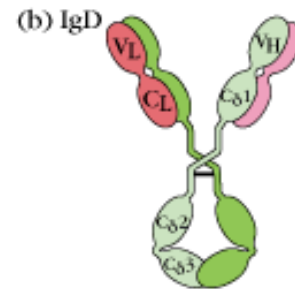
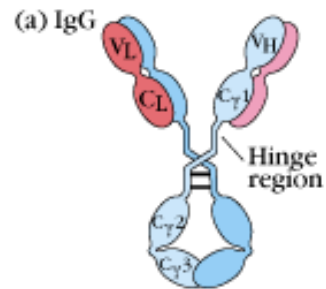
Dopo 40 minuti

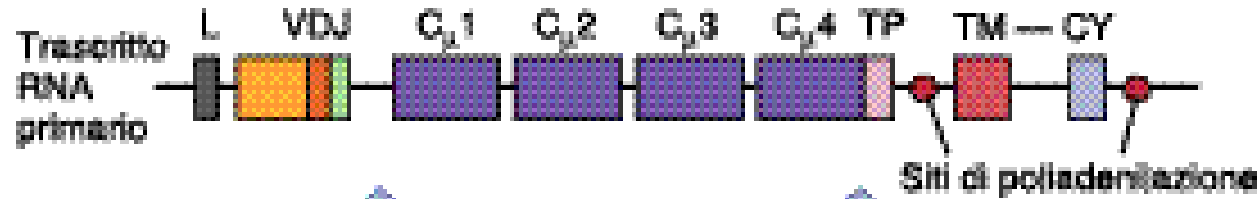


LA RISPOSTA UMORALE SPECIFICA



STRUTTURA DELLE DIVERSE CLASSI DI Ig





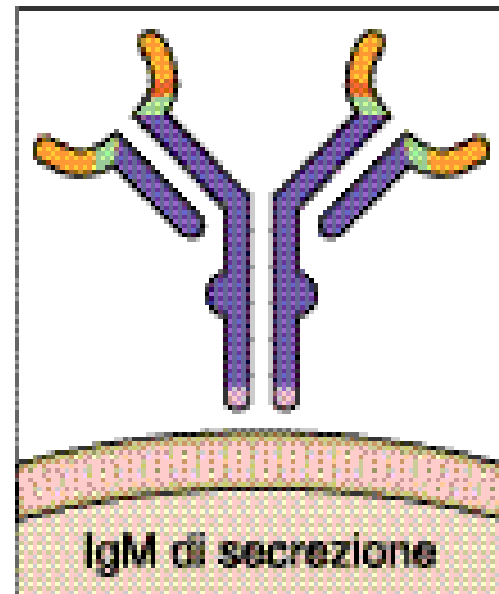
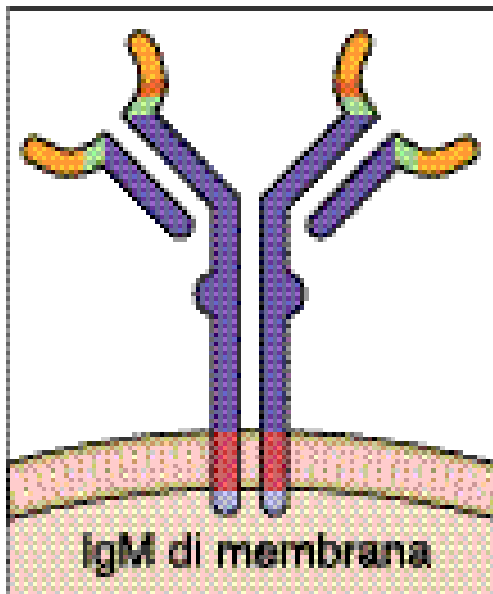
Linfocita B
quiescente

Differenziazione
B

mRNA per la catena μ
di membrana

mRNA per la catena μ
di secrezione

Segmento
di coda



Dominio
citoplasmatico

Vi sono 5 classi di Ig (e sottoclassi) che differiscono per caratteristiche strutturali, proprietà e funzioni immunologiche

IgG sono MONOMERICHE, di secrezione, le più abbondanti presenti nel plasma, prodotte in gran quantità nella risposta immunitaria secondaria (attivazione dei linfociti B memoria), uniche in grado di attraversare la barriera placentare (immunità passiva al nascituro nei primi 3 mesi), in grado di fissare il complemento e di attivare la citotossicità da macrofagi (ADCC).

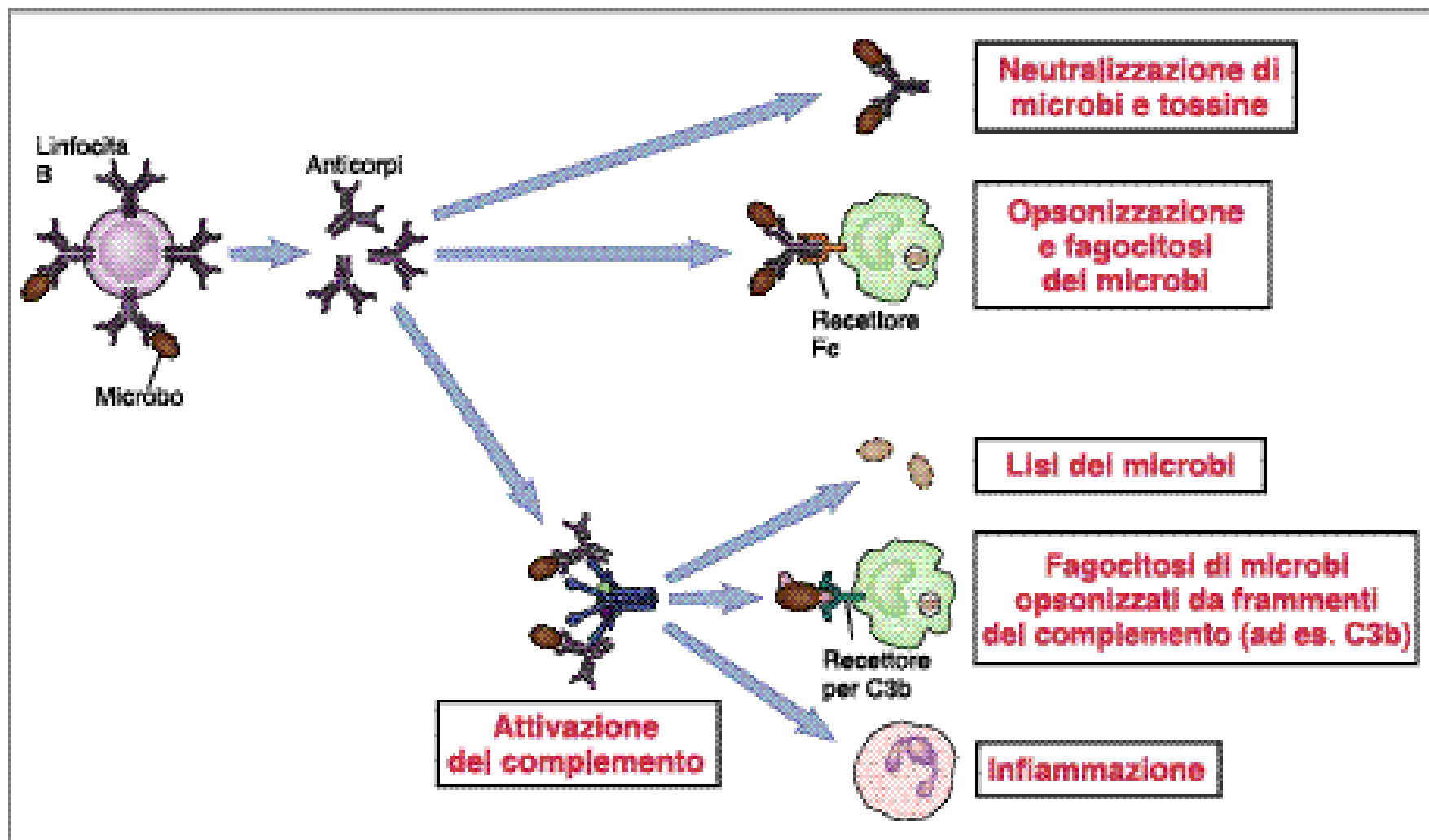
IgE sono MONOMERICHE , di secrezione e scarsamente presenti nel plasma. Prodotte in eccesso nella risposta secondaria ALLERGICA. Non legano antigeni di membrana e Non fissano il Complemento. Si legano ai recettori su cellule MASTOCITI e GRANULOCITI BASOFILI E EOSINOFILI. Attivate dal legame con allergeni stimolano la degranulazione (ALLERGIA e INFIAMMAZIONE)

IgD sono MONOMERICHE, esclusivamente di membrana (scarsamente presenti nel plasma), prodotte ed esposte sulla membrana dei linfociti B dopo acquisizione della TOLLERANZA. Hanno funzione di riconoscimento dell'antigene solubile e attivazione del linfocita B.

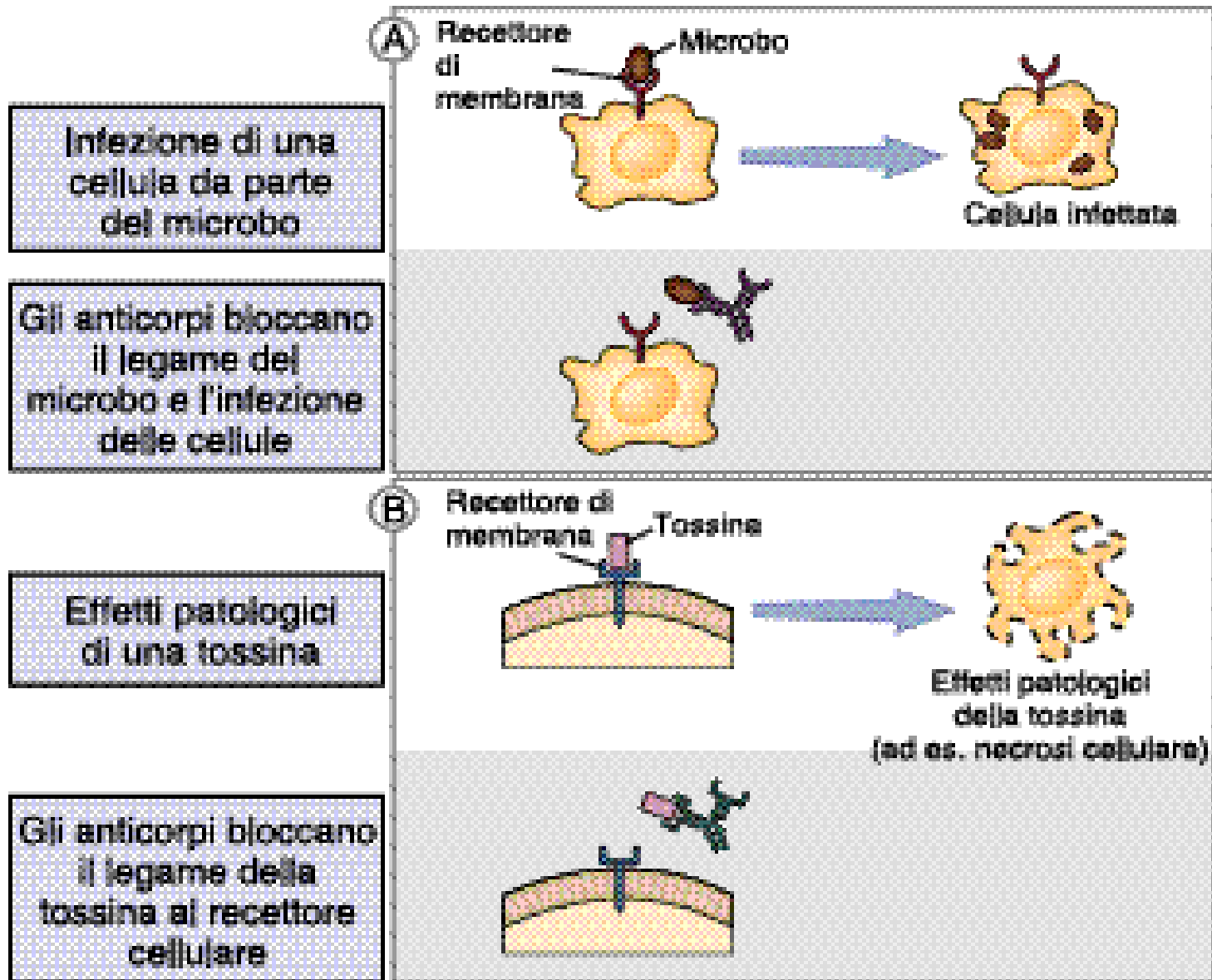
ilIgM possono essere MONOMERICHE (di membrana) o TRIMERICHE e PENTAMERICHE (di secrezione). Presenti sulla membrana dei linfociti B (monomeriche) hanno funzione di riconoscimento dell'antigene solubile e attivazione del linfocita B. Sono sintetizzate per prime nella maturazione e differenziamento dei linfociti pre-B. Nel plasma sono presenti (per lo più in forma pentamerica) a seguito di attivazione della RISPOSTA PRIMARIA. Hanno vita breve. Attivano molto efficacemente il Complemento. NON passano la barriera placentare.

IgA sono MONOMERICHE o DIMERICHE , di secrezione, scarsamente presenti nel plasma, più abbondanti nei secreti (MUCO BRONCHIALE, SALIVA, LATTE, SUDORE, MUCO INTESTINALE, etc). Nei secreti è sempre in forma DIMERICA e associata ad un peptide di trasporto e di secrezione sintetizzato dalla cellula epiteliale (il peptide di secrezione e trasporto trans-citotico NON è sintetizzato dalla plasmacellula !). Hanno funzione di sequestro e inattivazione di antigeni solubili presenti nei secreti.

ATTIVITA' IMMUNITARIA DELLE Ig

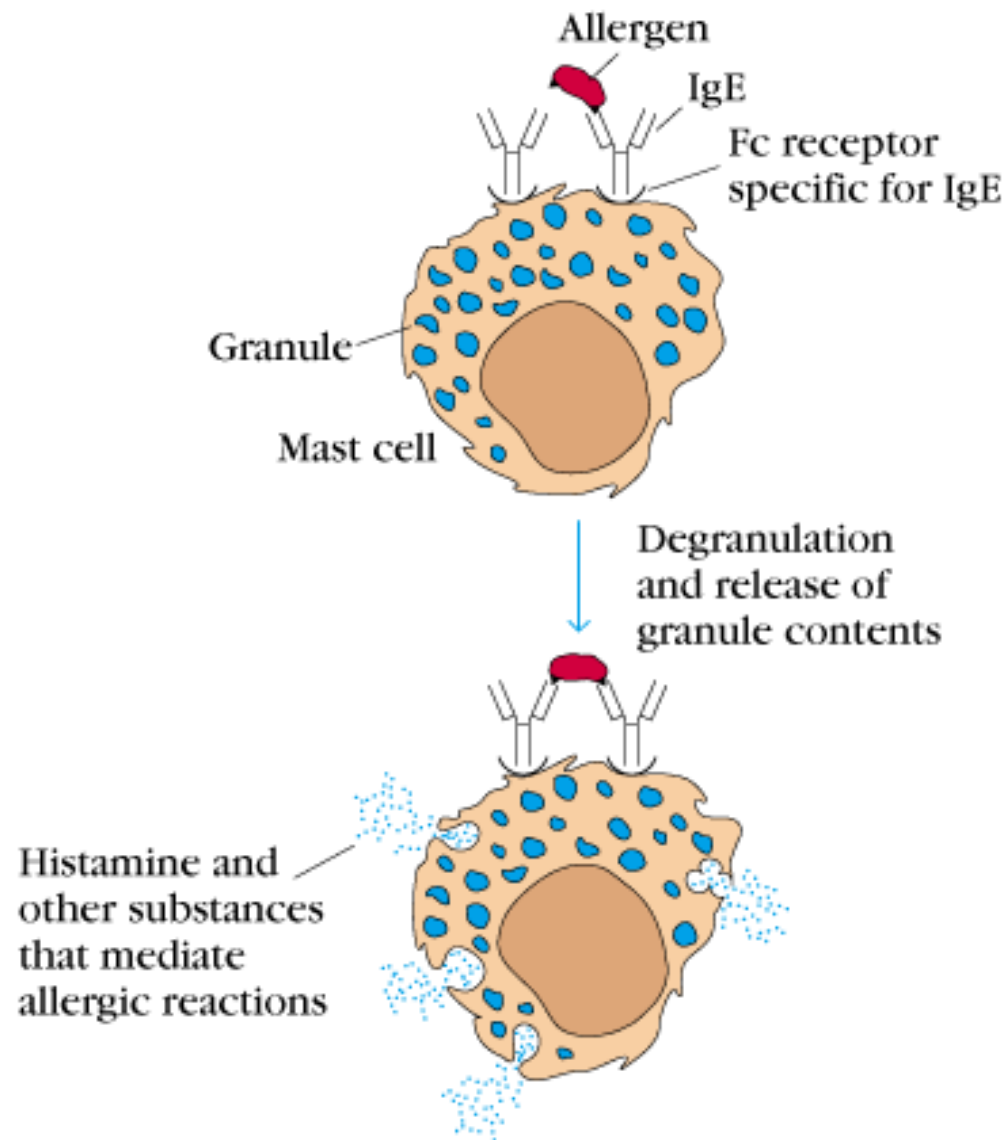


AZIONE NEUTRALIZZANTE DELLE Ig

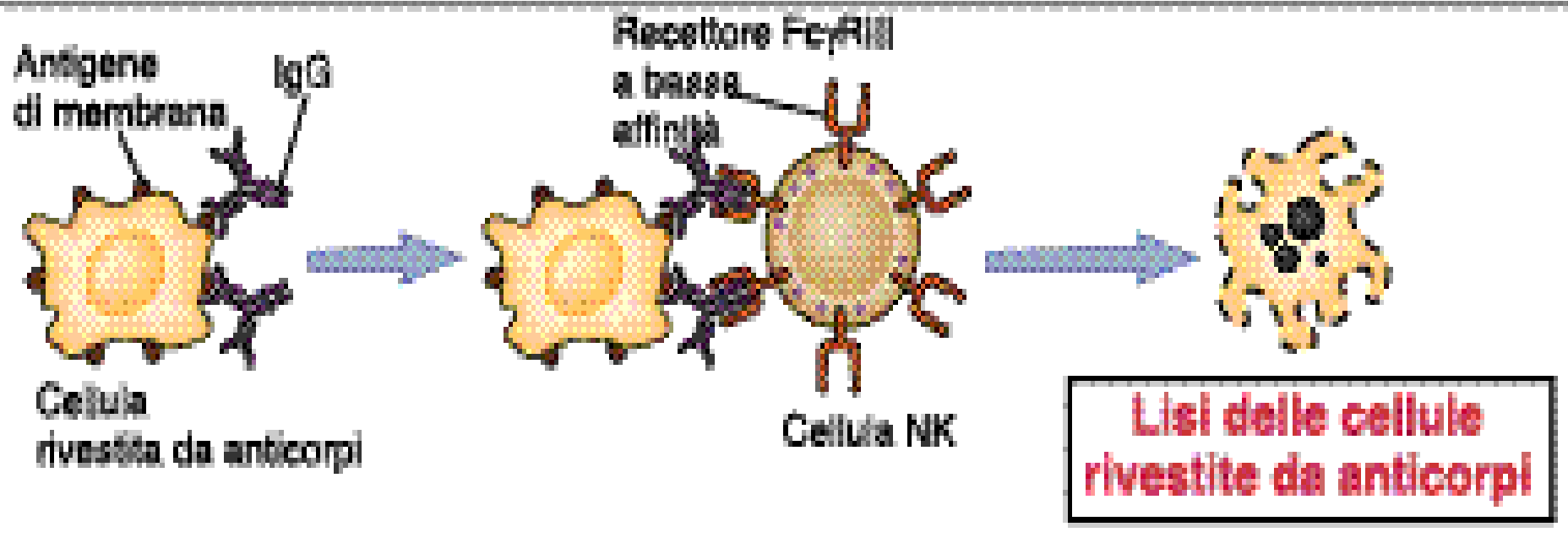


SENSIBILIZZAZIONE DELLE MASTCELLULE

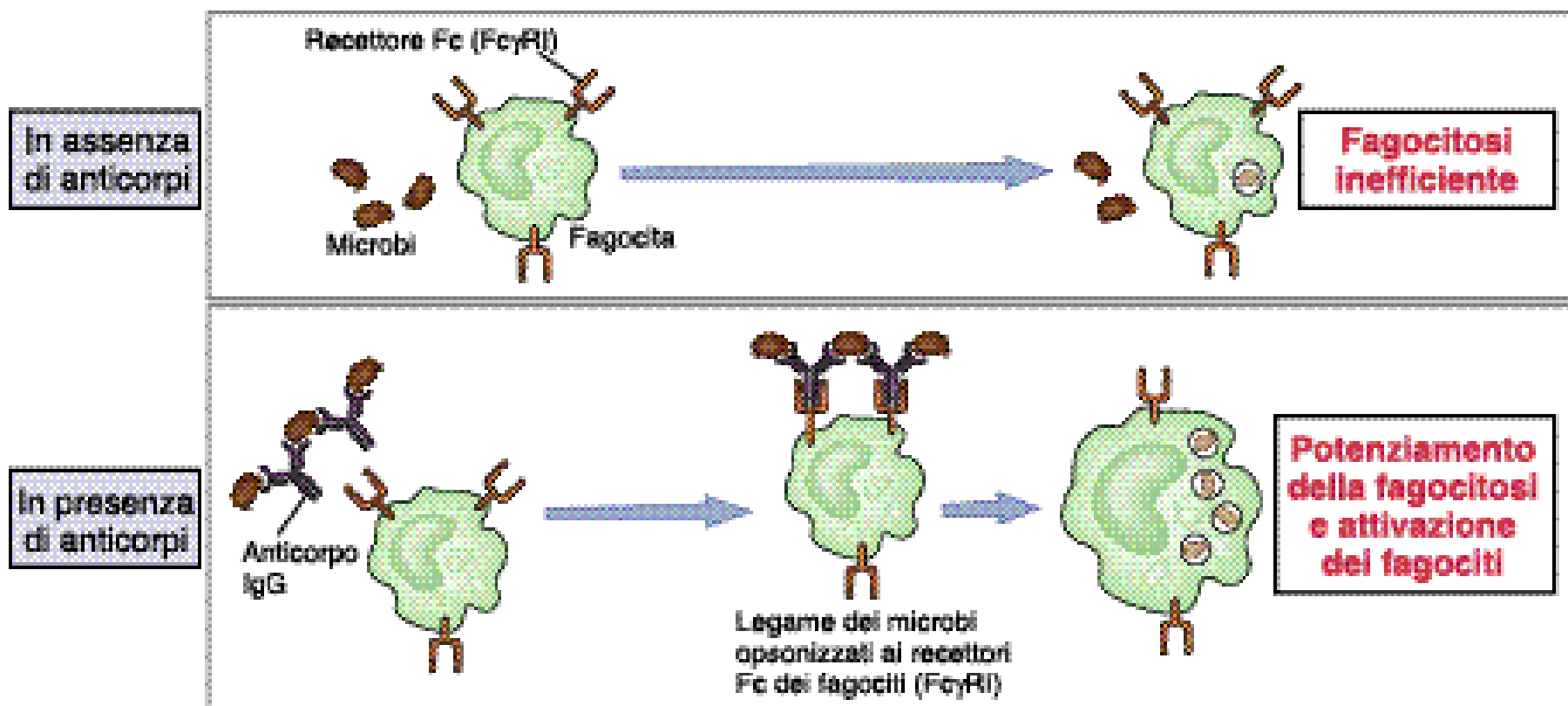
IgE
FcεR-I



Cooperazione Ig e NK



Cooperazione Ig e Macrofagi

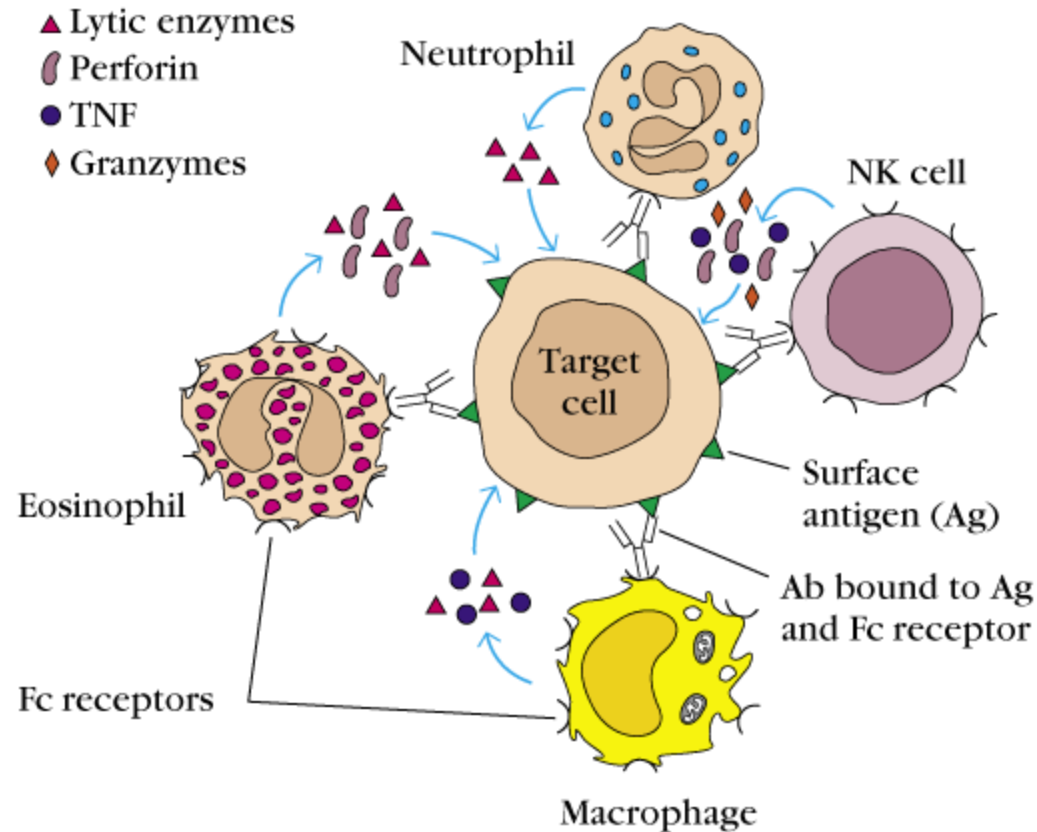


ADCC:

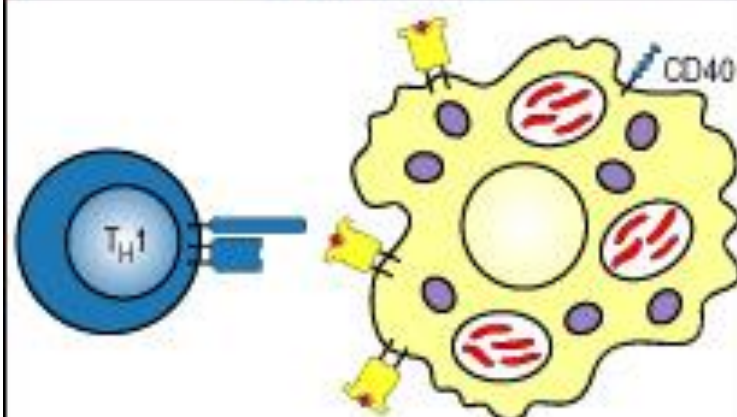
citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente

IgE
FcεR-II

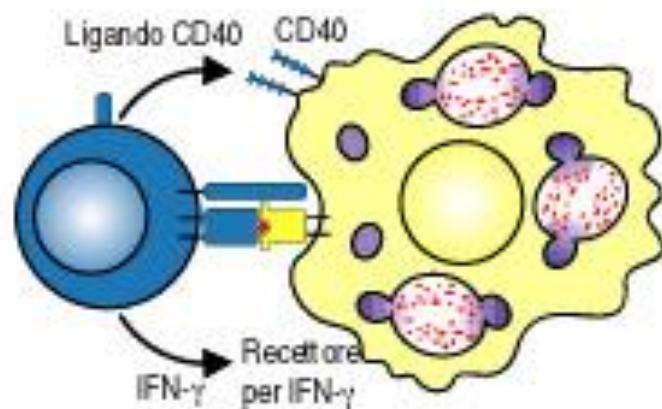
IgG
FcγR-I
FcγR-II
FcγR-III



La cellula T_H1 e il macrofago infetto si incontrano

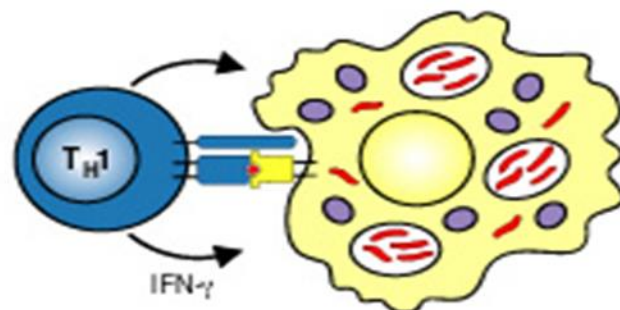


La cellula T lega e attiva il macrofago

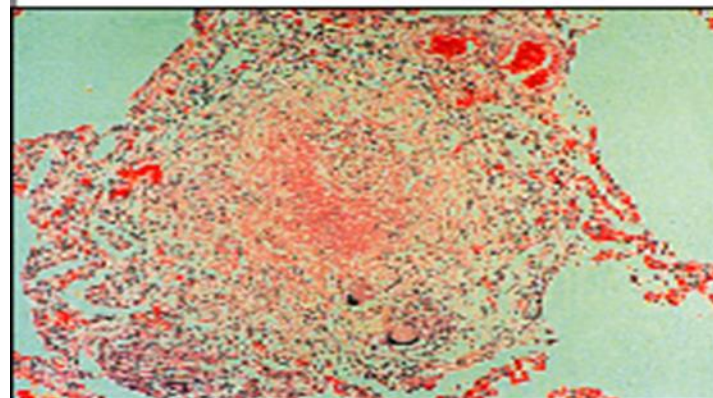
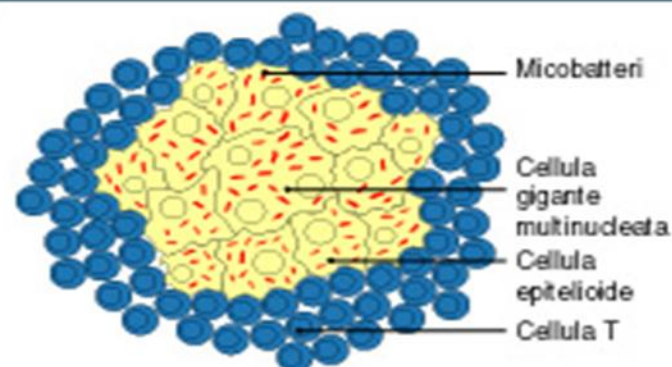


Uccisione dei batteri intravesicolari

Attivazione parziale del macrofago



Formazione del granuloma



**TABLE 2-6 SOME FACTORS SECRETED
BY ACTIVATED MACROPHAGES**

Factor	Function
Interleukin 1 (IL-1)	Promotes inflammatory responses and fever
Interleukin 6 (IL-6) } TNF- α }	Promote innate immunity and elimination of pathogens
Complement proteins	Promote inflammatory response and elimination of pathogens
Hydrolytic enzymes	Promote inflammatory response
Interferon alpha (IFN- α)	Activates cellular genes, resulting in the production of proteins that confer an antiviral state on the cell
Tumor necrosis factor (TNF- α)	Kills tumor cells
GM-CSF } G-CSF } M-CSF }	Promote inducible hematopoiesis

I MACROFAGI RICONOSCONO

A) Particelle estranee: Pathogen associated molecular patterns: PAMP (LPS, lipoproteine, ac lipoteicoici, peptidoglicani, mannani, hsp) con il recettore Pattern recognition receptors (PPR)

B) Cellule Apoptotiche con Recettori che riconoscono molecole associate alle cellule apoptotiche (ACAMP)

RECETTORI DIRETTI

- 1) recettore per la fosfatidil serina (PS-R)
- 2) *scavenger receptors* SR-A e SR-BI,
- 3) CD14 (che riconosce ICAM-3 sulle cellule apoptotiche)
- 4) lectine e il recettore ABC1 (che riconoscono glicidi espressi dalle cellule apoptotiche).

RECETTORI INDIRETTI

- 1) $\alpha_v\beta_3$ e CD36 per la trombospodina
- 2) recettori per l'annessina V
- 3) recettore per la β_2 glicoproteina I (β_2 GPI)
- 4) recettori del complemento CR2 e CR3.

Trombospodina, annessina V e β_2 GPI legano fosfatidilserina e fosfolipidi ossidati delle cellule apoptotiche

TABLE 2-5 MEDIATORS OF ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF MACROPHAGES AND NEUTROPHILS

Oxygen-dependent killing	Oxygen-independent killing
Reactive oxygen intermediates	Defensins
$O_2^{\cdot -}$ (superoxide anion)	Tumor necrosis factor α (macrophage only)
$OH^{\cdot}$ (hydroxyl radicals)	Lysozyme
H_2O_2 (hydrogen peroxide)	Hydrolytic enzymes
ClO^- (hypochlorite anion)	
Reactive nitrogen intermediates	
NO (nitric oxide)	
NO_2 (nitrogen dioxide)	
HNO_2 (nitrous acid)	
Others	
NH_2Cl (monochloramine)	

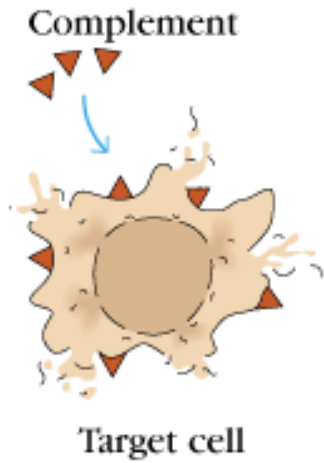
IL COMPLEMENTO

Complesso di proteine plasmatiche che 'complementano' il SI

FUNZIONI DEL COMPLEMENTO

- amplificare la RI
-LISI
- eliminare/distruggere il bersaglio
-ANAFILOTOSSINE PROINFIAMMATORIE
- coniugare gli effettori specifici (Ig) con quelli aspecifici
- attivare l'infiammazione
-OPSONIZZAZIONE
- NEUTRALIZZAZIONE
- INSOLUBILIZZAZIONE DEGLI IMMUNOCOMPLESSI

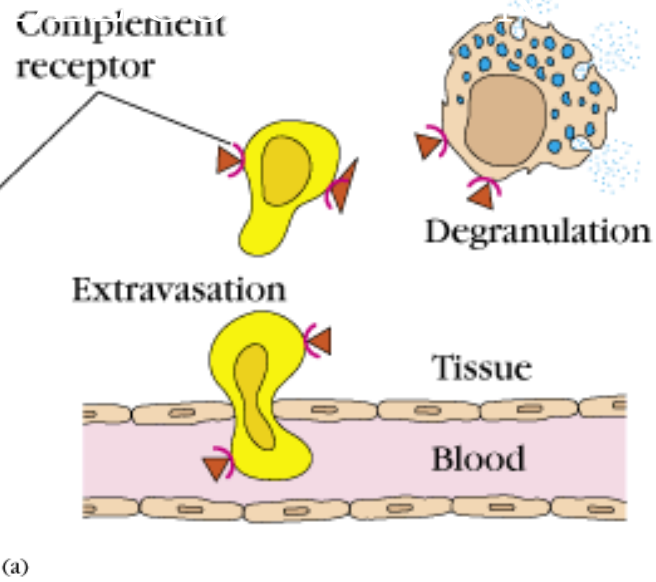
LYSIS



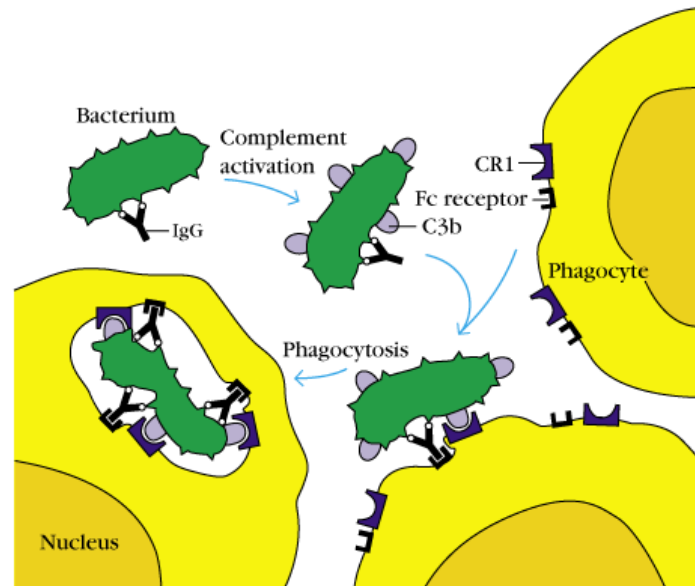
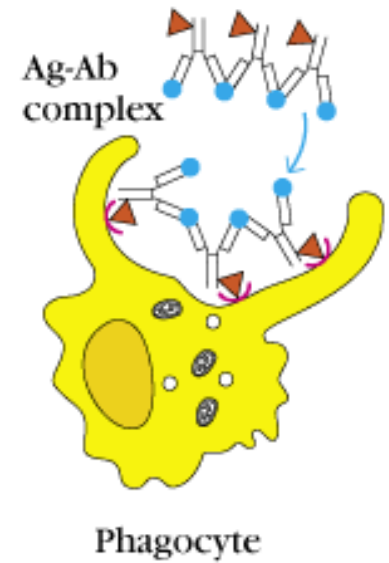
OPSONIZATION



ACTIVATION OF INFLAMMATORY RESPONSE

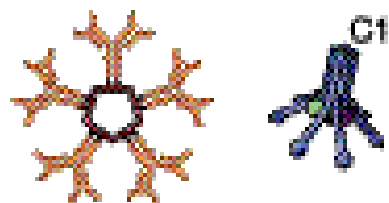


CLEARANCE OF IMMUNE COMPLEXES



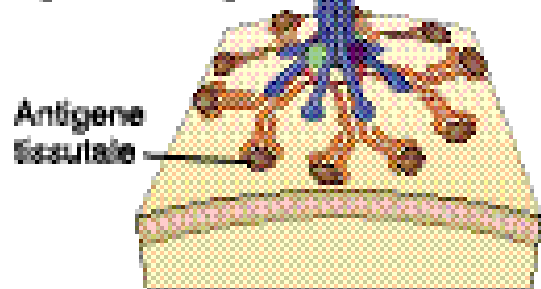
Attivazione del complemento

A IgM solubili (Fc inaccessibili)



No

B IgM legata all'antigene



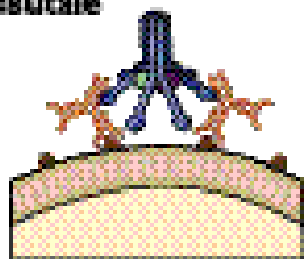
Si

C IgG solubile (frammenti Fc non adiacenti tra loro)

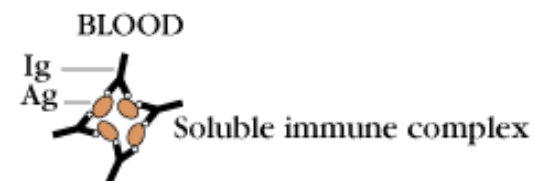


No

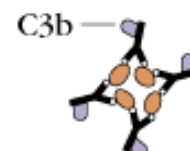
D Antigene tissutale



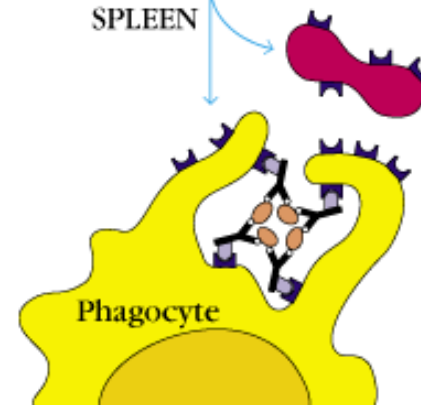
Si



Complement activation



LIVER
AND
SPLEEN



LE VIE DI ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO

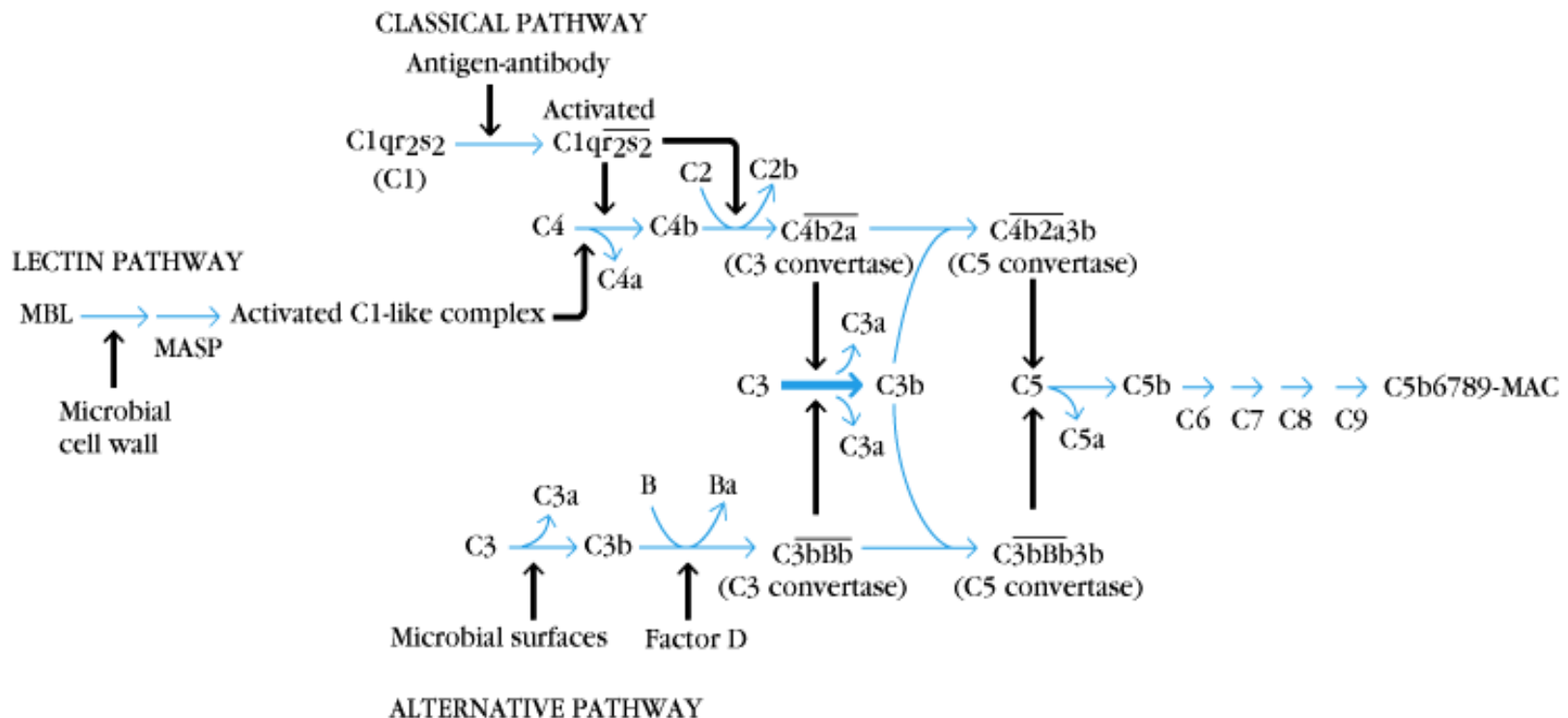
-VIA CLASSICA ● → ANTICORPI (IgG-IgM)

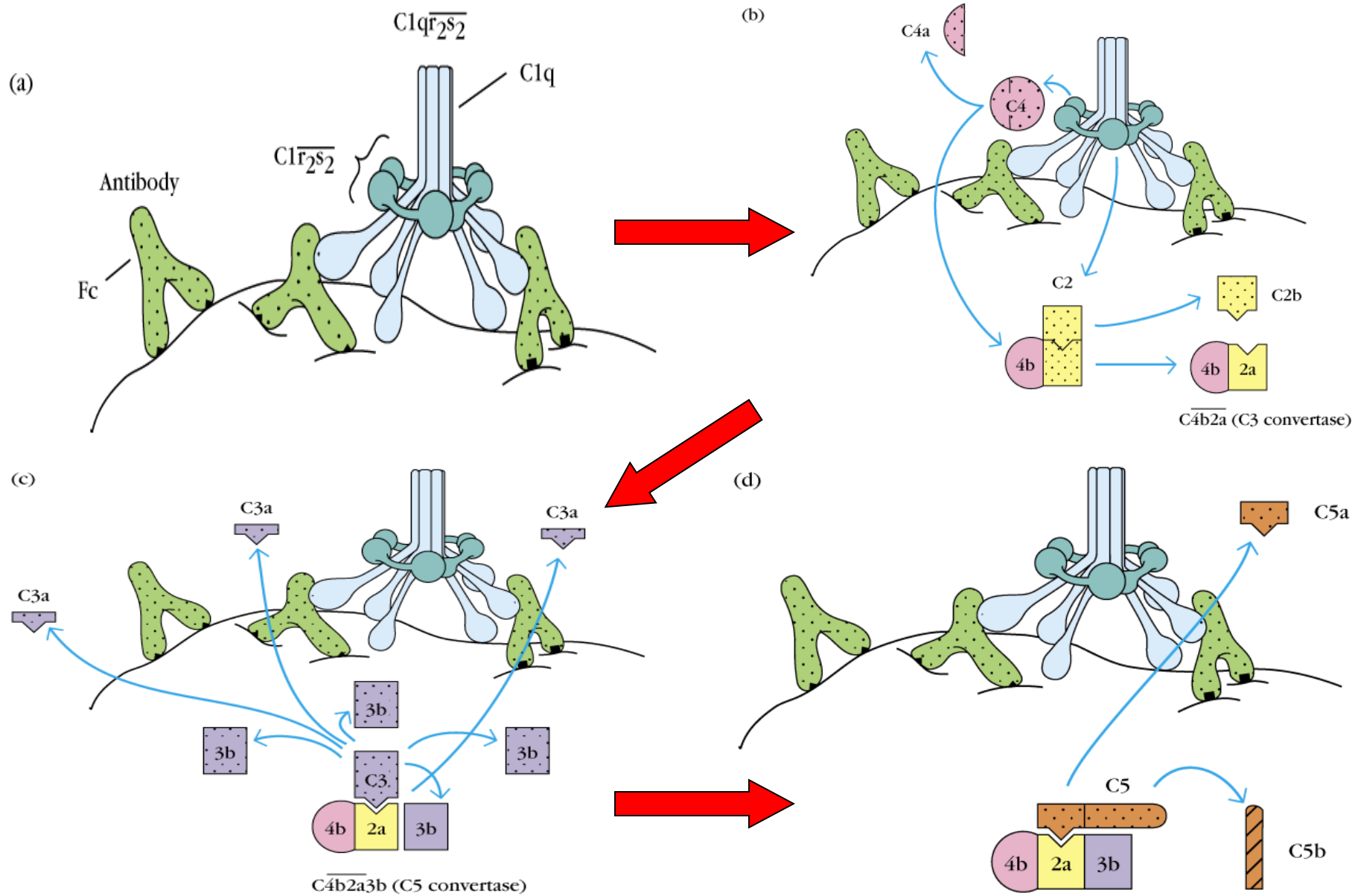
-VIA ALTERNATIVA ● → SUPERFICI BATTERICHE

-VIA LECTINICA ● → SUPERFICI BATTERICHE
(MBP-MASP)

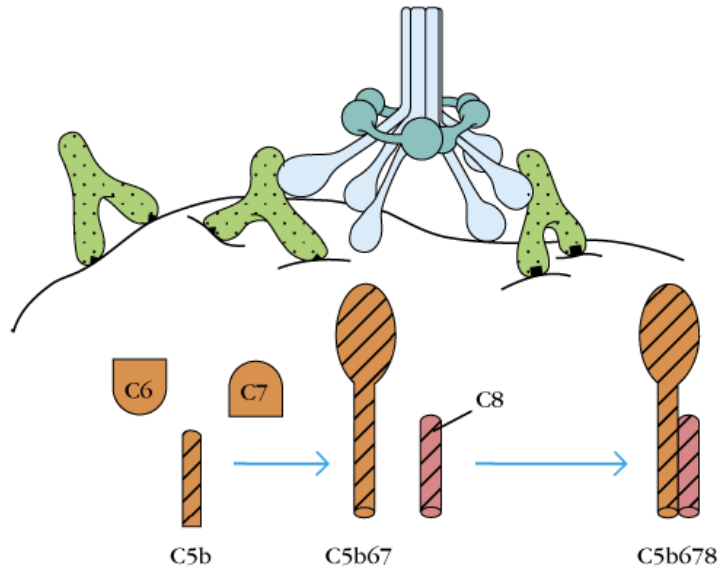
MBL: mannose binding lectin

MASP: MBL-associated serine protease





(e)



(f)

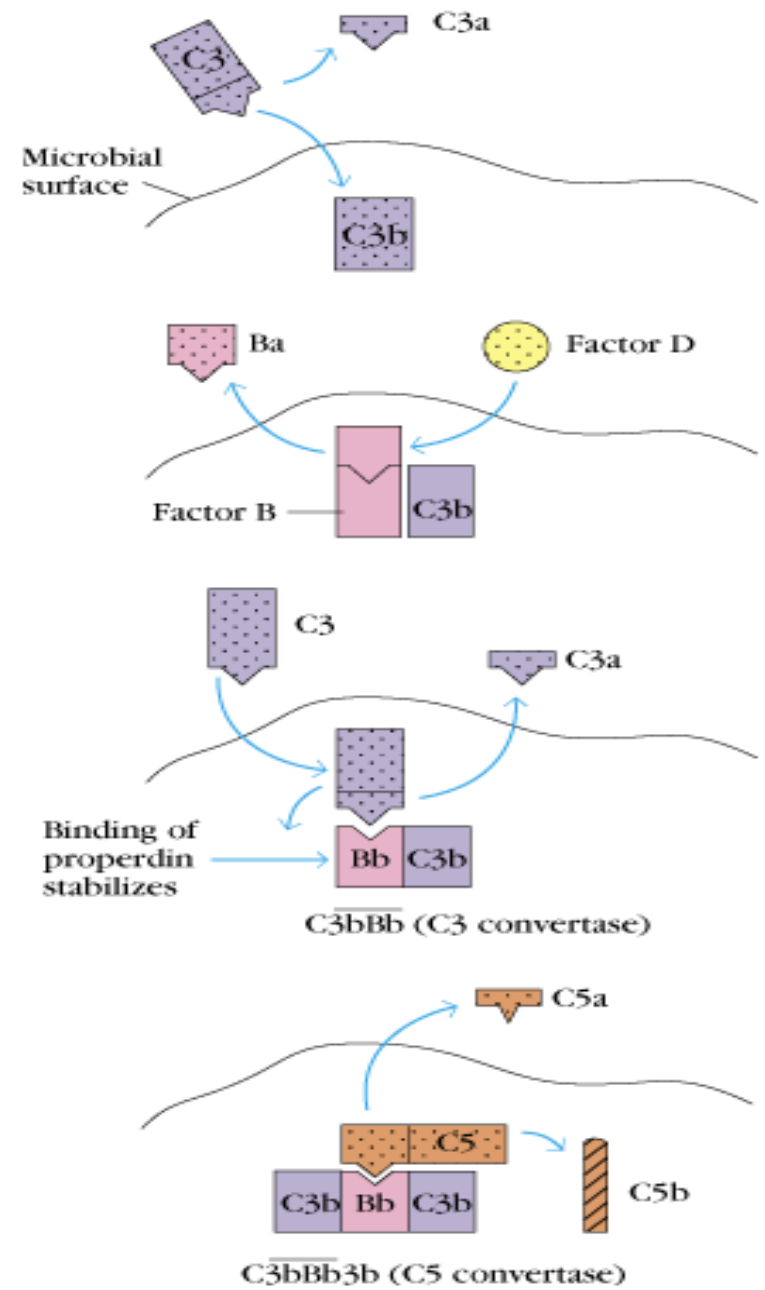
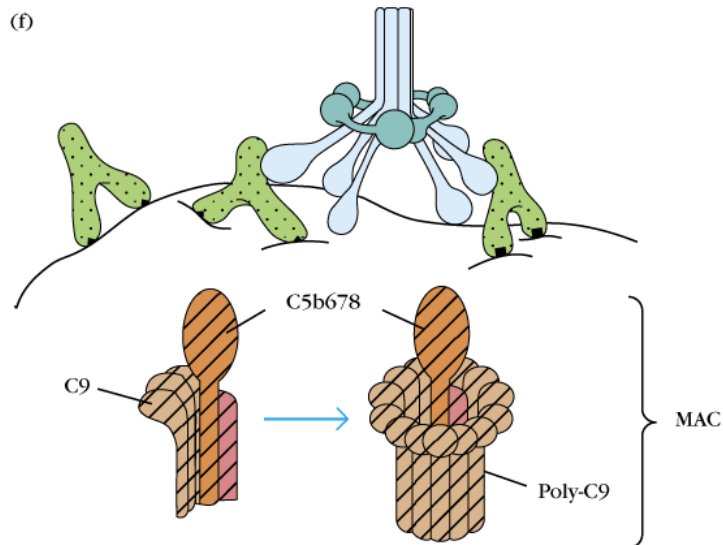
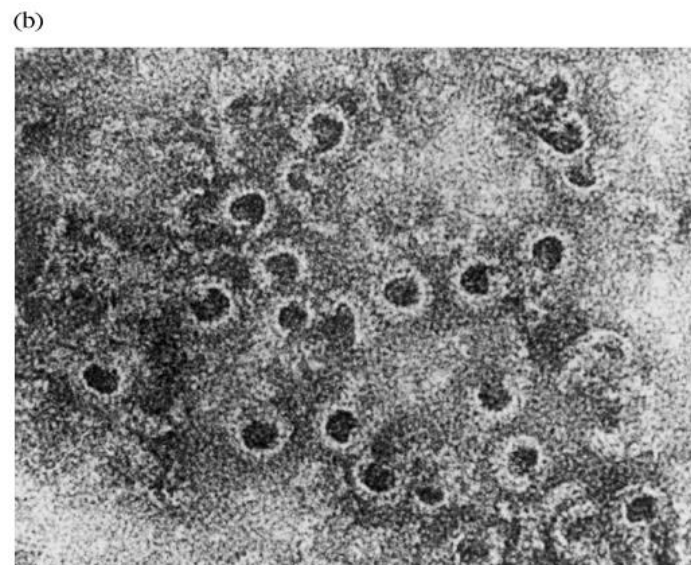
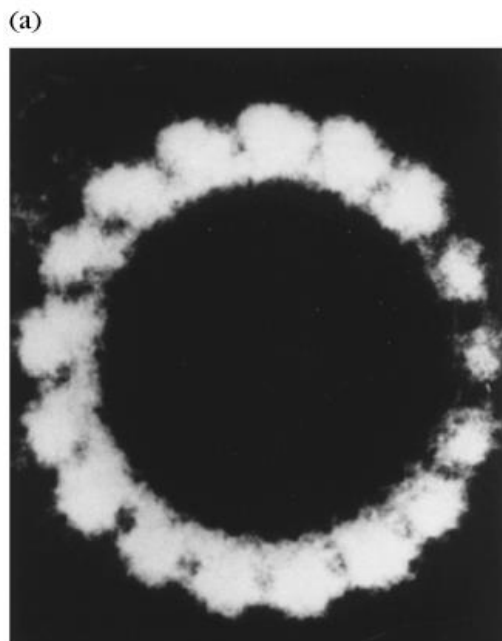
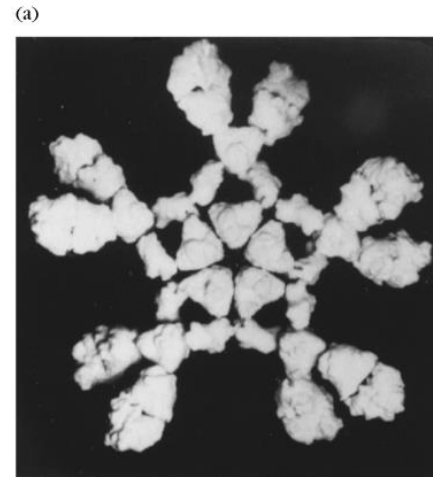
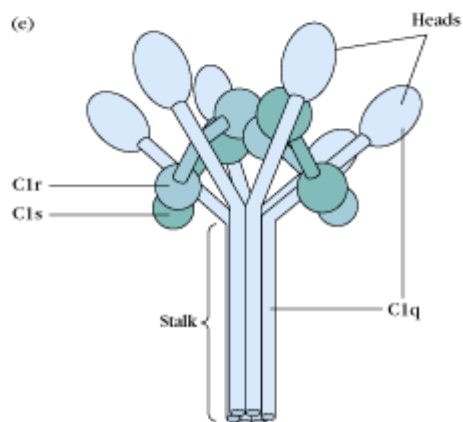
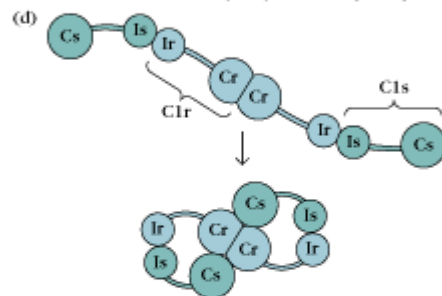
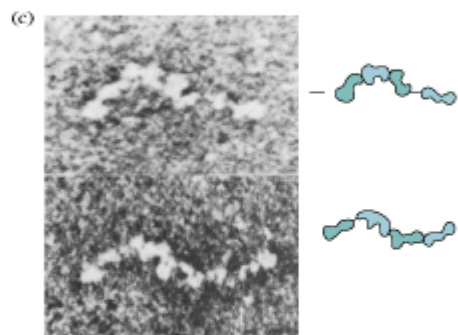
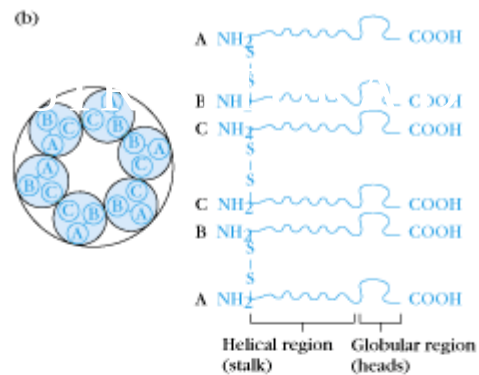
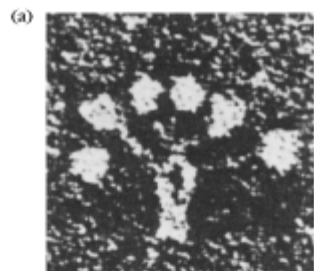


TABLE 13-4 COMPLEMENT COMPONENTS IN THE FORMATION OF C3 AND C5 CONVERTASES

	Classical pathway	Lectin pathway	Alternative pathway
Precursor proteins	C4 + C2	C4 + C2	C3 + factor B
Activating protease	C1s	MASP	Factor D
C3 convertase	C4b2a	C4b2a	C3bBb
C5 convertase	C4b2a3b	C4b2a3b	C3bBb3b
C5-binding component	C3b	C3b	C3b



REGOLATORI DEL COMPLEMENTO

