

Peter Parham



# Il Sistema Immunitario

II edizione





IL SISTEMA IMMUNITARIO  
**PETER PARHAM**  
SECONDA EDIZIONE



*Titolo originale:*

PETER PARHAM

THE IMMUNE SYSTEM, *Fourth edition*

Copyright © 2015, Garland Science, Taylor and Francis Group, LLC

IL SISTEMA IMMUNITARIO, II ed.

Copyright © 2017, EdiSES s.r.l. - Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2021 2020 2019 2018 2017

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

*L'Editore*

*Fotocomposizione:*

doma book di Di Grazia Massimo – Napoli

*Impaginazione*

Vincenzo Scasserra

*Stampato presso la*

Tipografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

*per conto della*

EdiSES s.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

Tel. 0817441706/07 Fax 0817441705

**www.edises.it info@edises.it**

ISBN 978 88 7959 910 8



# Curatori

## *Edizione italiana a cura di:*

Ciro Abbondanza

Seconda Università degli Studi di Napoli (*Capitolo 13*)

Andrea Balsari

Università degli Studi di Milano (*Capitolo 2*)

Ennio Carbone

Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro  
(*Capitolo 10*)

Vincenzo Casolaro

Università degli Studi di Salerno (*Capitolo 5*)

Giuseppina Colonna Romano

Università degli Studi di Palermo (*Capitolo 16*)

Raffaele De Palma

Seconda Università degli Studi di Napoli (*Capitolo 15*)

Guido Ferlazzo

Università degli Studi di Messina (*Capitolo 11*)

Silvestro Formisano

Università degli Studi di Salerno (*Capitolo 1*)

Antonio Leonardi

Università degli Studi di Napoli “Federico II” (*Capitolo 3*)

Florence Malisan

Università degli Studi di Roma “Tor Vergata” (*Capitolo 9*)

Giuseppe Matarese

Università degli Studi di Napoli “Federico II”  
(*Capitolo 8*)

Nicola Medici

Seconda Università degli Studi di Napoli (*Capitolo 14*)

Ferdinando Nicoletti

Università degli Studi di Catania (*Capitolo 12*)

Carlo Pucillo

Università degli Studi di Udine (*Capitolo 4*)

Giuseppina Ruggiero

Università degli Studi di Napoli “Federico II”  
(*Capitolo 6*)

Paola Zanovello

Università degli Studi di Padova (*Capitolo 17*)

*Si ringrazia il Dott. Paolo Fagone per la  
collaborazione alla stesura del Capitolo 12*

## *Revisione a cura di:*

Prof. Silvestro Formisano

Università degli Studi di Salerno

## *Hanno collaborato alla precedente edizione:*

Ugo D'Oro, Rosaria De Filippi, Francesca di Rosa, Rosa Melillo, Luigi Racioppi, Giuseppe Terrazzano

# Prefazione

Nel ventesimo secolo, l'immunologia è stata spesso considerata una sorta di saga epica, una successione di eleganti esperimenti, strabilianti scoperte e intrepidi studiosi. Il merito dell'approccio consisteva nella sua semplicità, come nella ricostruzione della storia usando i dati di monarchie, ministeri, conflitti e conquiste. L'immunologia è stata inoltre foriera di brio e personalità in un'era in cui la conoscenza era difficile da conquistare, incompleta e solo lontanamente correlata alla condizione umana. Tale situazione è chiaramente cambiata come conseguenza diretta delle innovazioni tecniche iniziate nella parte finale del ventesimo secolo.

Oggi, le nuove informazioni letteralmente trasbordano dalle linee di ricerca nel web e sulla carta stampata. Gli eleganti esperimenti, le strabilianti scoperte e gli intrepidi studiosi sono oggi così abbondanti che da soli non possono più fornire un principio semplificativo per spiegare l'immunologia. In virtù di tutto questo fermento, gli immunologi hanno adesso una visione più coerente e intellettualmente più soddisfacente del sistema immunitario e delle modalità con cui lavora, non sempre con successo, per proteggere l'organismo dalle infezioni.

Questo testo è rivolto agli studenti che affrontano per la prima volta lo studio dell'immunologia. L'enfasi è posta sul sistema immunitario umano e su come i suoi successi, fallimenti e compromessi influenzino la vita di ciascuno di noi. I primi nove capitoli descrivono le cellule e le molecole del sistema immunitario e il modo in cui esse cooperano per fornire difese contro i microrganismi invasori. Questa parte del testo è costruita intorno ai linfociti B e T, le cellule che si adattano alle infezioni e conferiscono un'immunità protettiva a lungo termine, ma enfatizza anche l'importanza di altre cellule – macrofagi, cellule dendritiche, granulociti, mastociti e cellule natural killer – che costituiscono le difese di prima linea dell'immunità innata, l'infiammazione necessaria a stimolare le cellule B e T e molte delle armi impiegate per distruggere i microrganismi patogeni.

Il Capitolo 1 introduce i diversi tipi cellulari che costituiscono il sistema immunitario e le funzioni che svolgono. I Capitoli 2 e 3 descrivono i meccanismi dell'immunità innata.

I successivi sei capitoli sono dedicati all'immunità adattativa. Nei Capitoli 4 e 5 è descritto il modo in cui i linfociti B e T rilevano un'infezione: sono trattati gli anticorpi, i recettori delle cellule B e T e il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Nei Capitoli 6 e 7 sono descritti e confrontati lo sviluppo dei linfociti B e quello dei linfociti T, con la trattazione dei riarrangiamenti genici che generano i recettori per gli antigeni e dei processi di selezione che eliminano i linfociti con potenziale autoimmune. Nei Capitoli 8 e 9 sono descritti i meccanismi effettori messi in atto dai linfociti vergini in risposta alle infezioni. Sono trattati in dettaglio l'attivazione dei linfociti T vergini a opera delle cellule dendritiche, la generazione delle risposte immunitarie negli organi linfoidi secondari, il differenziamento dei linfociti T attivati in varie sottopopolazioni di effettori e la produzione di anticorpi a opera dei linfociti B.

Nel Capitolo 10 sono descritte le risposte immunitarie nei tessuti mucosi e sono evidenziate le differenze rispetto alle risposte immunitarie sistemiche.

Il Capitolo 11 combina due argomenti correlati, la memoria immunologica e la vaccinazione, che erano trattati separatamente nella precedente edizione.

Il Capitolo 12, ricchissimo di nuovi contenuti, tratta le varie popolazioni linfocitarie che combinano caratteristiche dell'immunità innata e adattativa, come risultato della coevoluzione dei due tipi di immunità avvenuta negli ultimi 400 milioni di anni nei vertebrati.

Il Capitolo 13 è suddiviso in tre parti: la prima parte descrive le strategie che consentono ai patogeni di eludere la risposta immunitaria; la seconda parte tratta i difetti genetici ereditari responsabili di vari tipi di immunodeficienze nell'uomo; la terza parte è dedicata al virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Nel Capitolo 14 sono trattati i quattro tipi di reazioni di ipersensibilità e le risposte IgE-mediate alle infestazioni da parassiti pluricellulari, principalmente elminti. Il Capitolo 15 riguarda i trapianti di tessuti e organi e le reazioni di rigetto e il Capitolo 16 l'autoimmunità, ricollegandosi al Capitolo 14 in quanto varie forme di rigetto di trapianti e diverse malattie autoimmuni rappresentano buoni esempi di reazioni di ipersensibilità. Infine, il Capitolo 17 è dedicato al cancro e alle sue relazioni con il sistema immunitario.

## Supporti per i docenti

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito [www.edises.it](http://www.edises.it), previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

# Prefazione all'edizione italiana

La nuova era della medicina moderna ha avuto inizio circa 100 anni fa per opera di Robert Koch e Louis Pasteur, i quali dimostrarono che diverse malattie infettive erano causate da specifici microrganismi.

Il primo grande successo della medicina moderna nella lotta alle malattie infettive fu la scoperta da parte di E. A. von Behring e S. Kitasato dell'anticorpo contro la tossina difterica; con ciò veniva, infatti, definita la base biochimica del concetto di immunità, cioè di "immune alla malattia".

Il concetto di allergia, stabilito da Prausnitz e Küstner, ha definito, inoltre, come la risposta immunitaria, mediata dall'interazione di un antigene con lo specifico anticorpo, possa essere talvolta capace di causare effetti dannosi nell'ospite. Il fatto che la stessa reazione immunitaria sia in grado di mediare due diversi meccanismi, immunità o allergia, è stato chiarito nel 1968 con la scoperta delle IgE; l'anticorpo IgG esplica la sua funzione nell'immunità, mentre l'IgE è coinvolto nelle reazioni allergiche.

Il rapido progresso della biologia molecolare negli ultimi decenni ha contribuito fortemente allo sviluppo dell'immunologia sperimentale ed applicata, basti ricordare gli anticorpi monoclonali utilizzati nella diagnostica e nelle terapie innovative.

L'immunologia trova ampie applicazioni in molti settori delle scienze biomediche, per cui può essere ulteriormente divisa in diversi settori di studio e di applicazione come: l'immunologia dello sviluppo, la diagnostica immunologica, l'immunologia della riproduzione, l'immunologia dell'evoluzione, l'immunoterapia, l'immunofarmacologia, etc.

La pluralità e la peculiarità del sapere immunologico risiedono nell'immunologo; egli non è solo un ricercatore che studia il sistema immunitario dei vertebrati, incluso quello umano, ma è anche un medico che cura i pazienti affetti da patologie del sistema immunitario.

Il libro di testo che viene qui presentato in edizione italiana, quarta edizione in lingua inglese, rappresenta un punto di riferimento nella trattazione dei principi di base dell'immunologia e delle sue applicazioni in ricerca ed in clinica. La presentazione degli argomenti, chiara e consequenziale, affascina il lettore e lo incuriosisce. Ogni capitolo è completato da una serie di quesiti, alcuni con implicazioni pratiche, che aiutano il lettore a verificare il suo grado di apprendimento.

SILVESTRO FORMISANO  
PROFESSORE EMERITO  
*Università degli Studi di Salerno*

# Indice generale

<b>Capitolo 1</b>	Elementi del sistema immunitario ed i loro ruoli nella protezione	1
<b>Capitolo 2</b>	Immunità innata: la risposta immediata all'infezione	29
<b>Capitolo 3</b>	Immunità innata: la risposta indotta dai patogeni	47
<b>Capitolo 4</b>	Struttura degli anticorpi e generazione della diversità dei linfociti B	81
<b>Capitolo 5</b>	Riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti T	113
<b>Capitolo 6</b>	Sviluppo dei linfociti B	149
<b>Capitolo 7</b>	Sviluppo dei linfociti T	177
<b>Capitolo 8</b>	Immunità mediata dalle cellule T	199
<b>Capitolo 9</b>	Immunità mediata dai linfociti B e dagli anticorpi	231
<b>Capitolo 10</b>	Le difese dell'organismo contro le infezioni	267
<b>Capitolo 11</b>	Memoria immunologica e vaccinazione	295
<b>Capitolo 12</b>	Coevoluzione dell'immunità innata e adattativa	329
<b>Capitolo 13</b>	Il fallimento dei meccanismi di difesa	365
<b>Capitolo 14</b>	Immunità mediata da IgE e allergie	401
<b>Capitolo 15</b>	Trapianto di tessuti ed organi	433
<b>Capitolo 16</b>	Alterazione dei tessuti sani ad opera della risposta immune adattativa	473
<b>Capitolo 17</b>	Il cancro e le sue interazioni con il sistema immunitario	509
	Risposte	R:1
	Glossario	G:1
	Indice analitico	I:1





# Indice dei contenuti

## Capitolo 1

### Elementi del sistema immunitario ed i loro ruoli nella protezione

1-1	Numerosi microrganismi commensali vivono in individui sani	1
1-2	I patogeni sono organismi infettivi che causano malattia	2
1-3	La cute e le superfici delle mucose formano barriere contro l'infezione	3
1-4	La risposta immunitaria innata causa infiammazione nei siti di infezione	4
1-5	La risposta immunitaria adattativa si aggiunge ad una risposta immunitaria innata in corso	8
1-6	L'immunità adattativa è più conosciuta della immunità innata	10
1-7	Le cellule del sistema immunitario derivano tutte dalle cellule staminali ematopoietiche	12
1-8	Le immunoglobuline ed i recettori delle cellule T sono i recettori dei linfociti della risposta adattativa	12
1-9	Quando le cellule B e le cellule T incontrano il loro antigene specifico, si differenziano in cellule effettrici	16
1-10	Gli anticorpi si legano ai patogeni causando la loro inattivazione o uccisione	17
1-11	Molti linfociti sono presenti in tessuti linfoidi specializzati	18
1-12	L'immunità adattativa inizia nei tessuti linfoidi secondari	19
1-13	La milza fornisce un'immunità adattativa alle infezioni del sangue	20
1-14	La maggior parte del tessuto linfoide secondario è associato all'intestino	23
	Sommario del Capitolo 1	25
	Domande	26

## Capitolo 2

### Immunità innata:

### la risposta immediata all'infezione

2-1	Le barriere fisiche colonizzate da microrganismi commensali svolgono un effetto protettivo verso le infezioni da patogeni	29
2-2	I patogeni intracellulari richiedono tipi di risposte immunitarie diversi da quelli richiesti dai patogeni extracellulari	29
2-3	Il complemento è un sistema di proteine plasmatiche che marca i patogeni per la distruzione	30
2-4	Nelle prime fasi di un'infezione, l'attivazione del complemento si realizza attraverso la via alternativa	31
2-5	Proteine regolatrici determinano l'entità e il sito di deposizione di C3b	32
2-6	La fagocitosi da parte dei macrofagi fornisce una prima linea di difesa cellulare contro i microrganismi invasori	34
2-7	Le proteine terminali del complemento lisano i patogeni formando pori nella membrana	36
2-8	Piccoli peptidi rilasciati durante l'attivazione del complemento inducono un'infiammazione locale	37
2-9	Diverse classi di proteine plasmatiche contribuiscono a limitare la diffusione dell'infezione	39
2-10	I peptidi antimicrobici uccidono i patogeni alterando le loro membrane	39
2-11	I peptidi antimicrobici uccidono i patogeni alterando le loro membrane	41
	Le pentrassine sono delle proteine plasmatiche dell'immunità innata che si legano ai microrganismi permettendone l'identificazione da parte delle cellule fagiche	41
	Sommario del Capitolo 2	43
	Domande	44

## Capitolo 3

**Immunità innata: la risposta indotta dai patogeni**

3-1	I recettori delle cellule dell'immunità innata distinguono il "self" dal "non-self"	47
3-2	I macrofagi tissutali esprimono un'ampia varietà di recettori che innescano la fagocitosi e di recettori che innescano le risposte infiammatorie	49
3-3	Il riconoscimento dell'LPS da parte del TLR4 induce un cambio di espressione genica nei macrofagi	51
3-4	L'attivazione dei macrofagi residenti induce infiammazione nel sito d'infezione	53
3-5	I recettori NOD-like riconoscono nel citoplasma prodotti di degradazione batterica	54
3-6	L'inflammasoma amplifica la risposta immunitaria innata aumentando la produzione di IL-1 $\beta$	55
3-7	I neutrofili sono fagociti specializzati che costituiscono le prime cellule effettrici reclutate al sito di infezione	56
3-8	Le citochine infiammatorie reclutano i neutrofili dal circolo ai tessuti infetti	57
3-9	I neutrofili sono potenti killer dei patogeni e sono essi stessi programmati per morire	59
3-10	Le citochine infiammatorie innalzano la temperatura corporea ed inducono nel fegato la sintesi delle proteine della fase acuta	62
3-11	La lectina legante il mannosio innesca la via lectinica di attivazione del complemento	63
3-12	La proteina C reattiva innesca la via classica di attivazione del complemento	66
3-13	I recettori Toll-like rilevano la presenza di quattro principali gruppi di microrganismi	66
3-14	Variazioni genetiche nei TLR sono associate a resistenza o suscettibilità a patologie umane	67
3-15	Le cellule rispondono all'infezione virale innescando la risposta all'interferone	68
3-16	Le cellule dendritiche plasmocitoidi sono le principali produttrici di interferoni di tipo I	71
3-17	Le cellule natural killer sono i principali linfociti circolanti che contribuiscono alla risposta immunitaria innata	71
3-18	Esistono due popolazioni di cellule NK che sono distribuite differentemente nel sangue e nei tessuti	72

3-19	L'attività citotossica delle cellule NK è attivata al sito di infezione virale	73
3-20	Le cellule NK e i macrofagi si attivano a vicenda nel sito di infezione	75
3-21	L'interazione tra le cellule dendritiche e le cellule NK influenza la risposta immunitaria	76
	Sommario del Capitolo 3	78
	Domande	78

## Capitolo 4

**Struttura degli anticorpi e generazione della diversità dei linfociti B**

	Le basi strutturali della diversità anticorpale	82
4-1	Gli anticorpi sono costituiti da polipeptidi che presentano regioni costanti e variabili	82
4-2	Le catene delle immunoglobuline sono ripiegate in domini proteici compatti e stabili	83
4-3	Un sito di legame per l'antigene è formato dalle regioni ipervariabili del dominio V di una catena pesante e di una catena leggera	85
4-4	I siti di legame per l'antigene variano sia nella forma che nelle proprietà fisiche	86
4-5	Gli anticorpi monoclonali sono prodotti da un clone di cellule secernenti anticorpi	88
4-6	Gli anticorpi monoclonali sono utilizzati per il trattamento di numerose malattie	90
	Sommario	91
	Generazione della diversità delle immunoglobuline nelle cellule B prima dell'incontro con l'antigene	91
4-7	La sequenza del DNA che codifica per una regione variabile viene assemblata da due o tre segmenti genici	91
4-8	La ricombinazione casuale dei segmenti genici produce diversità nei siti di legame per l'antigene delle immunoglobuline	92
4-9	Gli enzimi di ricombinazione producono un'ulteriore diversità nei siti di legame per l'antigene delle immunoglobuline	95
4-10	Le cellule B vergini e in corso di maturazione utilizzano lo splicing alternativo dell'mRNA per produrre sia le IgM che le IgD	96
4-11	Ogni cellula B produce immunoglobuline di una singola specificità antigenica	96
4-12	L'immunoglobulina è inizialmente prodotta come proteina di membrana presente sulla superficie della cellula B	97
	Sommario	98

Diversificazione degli anticorpi dopo l'incontro fra la cellula B e l'antigene	98	5-11	I peptidi generati nel citosol sono trasportati al reticolo endoplasmatico per legarsi alle molecole MHC di classe I	126
4-13 Gli anticorpi secreti sono prodotti mediante un modello alternativo di maturazione dell'RNA della catena pesante	98	5-12	Le molecole MHC di classe I legano i peptidi come parte di un complesso di carico del peptide	127
4-14 Le sequenze riarrangiate della regione V sono ulteriormente diversificate dall'ipermutazione somatica	100	5-13	I peptidi presentati dalle molecole MHC di classe II sono prodotti in vescicole intracellulari acidificate	129
4-15 Lo switching isotipico produce immunoglobuline dotate di regioni C differenti ma di specificità antigeniche identiche	101	5-14	La catena invariante impedisce il legame delle molecole MHC di classe II ai peptidi presenti nel reticolo endoplasmatico	130
4-16 Gli anticorpi con regioni costanti diverse presentano funzioni effettrici differenti	103	5-15	La presentazione crociata consente agli antigeni extracellulari di essere presentati dalle molecole MHC di classe I	131
4-17 Le quattro sottoclassi delle IgG hanno funzioni differenti e complementari	105	5-16	Le molecole MHC di classe I sono espresse dalla maggior parte dei tipi cellulari, mentre le molecole MHC di classe II sono espresse da pochi tipi cellulari	132
Sommario	107	5-17	Il recettore delle cellule T riconosce specificamente sia la molecola MHC sia il peptide	132
Sommario del Capitolo 4	107	Sommario		134
Domande	110	Il complesso maggiore di istocompatibilità		135
Capitolo 5		5-18	La diversità delle molecole MHC nella popolazione umana è dovuta a famiglie multigeniche e polimorfismo genetico	135
<b>Riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti T</b>	<b>113</b>	5-19	I geni HLA di classe I e di classe II sono localizzati in regioni differenti del complesso HLA	137
La diversità del recettore della cellula T	114	5-20	Altre proteine coinvolte nei processi di elaborazione e presentazione dell'antigene sono codificate nella regione HLA di classe II	138
5-1 Il recettore delle cellule T somiglia a un frammento Fab delle immunoglobuline associato alla membrana	114	5-21	Il polimorfismo delle molecole MHC influenza il legame degli antigeni peptidici e la loro presentazione alle cellule T	139
5-2 La diversità del recettore delle cellule T è generata mediante riarrangiamento genico	115	5-22	La diversità delle molecole MHC è il risultato della selezione operata dagli agenti infettivi	140
5-3 I geni RAG sono stati elementi chiave nell'origine dell'immunità adattativa	117	5-23	Il polimorfismo MHC innesca le reazioni delle cellule T responsabili del rigetto degli organi trapiantati	143
5-4 L'espressione del recettore della cellula T sulla superficie cellulare richiede l'associazione con altre proteine	118	Sommario		144
5-5 Una popolazione distinta di cellule T esprime una seconda classe di recettori costituiti da catene $\gamma$ e $\delta$	118	Sommario del Capitolo 5		144
Sommario	119	Domande		145
Elaborazione e presentazione dell'antigene	120	Capitolo 6		
5-6 I recettori della cellula T riconoscono antigeni peptidici legati alle molecole MHC	121	<b>Sviluppo dei linfociti B</b>	<b>149</b>	
5-7 Due classi di molecole MHC presentano antigeni peptidici a due tipi di cellule T	122	Sviluppo delle cellule B nel midollo osseo		150
5-8 Le due classi di molecole MHC hanno strutture tridimensionali simili	123	6-1 Lo sviluppo delle cellule B nel midollo osseo si svolge attraverso diversi stadi		150
5-9 Le molecole MHC legano una varietà di peptidi	124			
5-10 Le molecole MHC di classe I e di classe II svolgono le loro funzioni in diversi compartimenti intracellulari	125			

6-2	Lo sviluppo delle cellule B è promosso dalle cellule stromali del midollo osseo	151	7-2	I timociti sono indirizzati in maniera definitiva verso la linea T-cellulare prima di iniziare il riarrangiamento dei geni del TCR	180
6-3	Il riarrangiamento del locus della catena pesante che avviene nella cellula pro-B è un processo inefficiente	152	7-3	Le due linee di linfociti T derivano da un precursore timico comune	181
6-4	Il recettore della cellula pre-B consente di controllare la qualità della catena pesante dell'immunoglobulina	153	7-4	Il riarrangiamento genico nei timociti doppio-negativi porta all'assemblaggio di un TCR $\gamma:\delta$ oppure di un pre-TCR	183
6-5	Il recettore pre-B determina esclusione allelica al locus della catena pesante delle immunoglobuline	154	7-5	I timociti possono fare quattro tentativi di riarrangiamento dei geni della catena $\beta$	184
6-6	Il riarrangiamento dei loci della catena leggera delle immunoglobuline è un processo relativamente efficiente	155	7-6	Il riarrangiamento dei geni della catena $\alpha$ avviene solo nelle cellule pre-T	185
6-7	Le cellule B devono superare due punti di controllo durante il loro sviluppo nel midollo osseo	157	7-7	Cambiamenti nell'espressione genica caratterizzano le tappe di differenziamento dei linfociti T	186
6-8	Un programma di espressione di specifiche proteine è alla base degli stadi di sviluppo dei linfociti B	158		Sommario	188
6-9	Molti tumori a cellule B mostrano traslocazioni cromosomiche che uniscono geni immunoglobulinici con geni che regolano la crescita cellulare	161		La selezione positiva e la selezione negativa del repertorio dei linfociti T	188
6-10	L'espressione della glicoproteina CD5 sulle cellule B si associa alla presenza di un repertorio recettoriale peculiare	161	7-8	I linfociti T che riconoscono molecole MHC autologhe sono selezionati positivamente nel timo	189
	Sommario	162	7-9	La possibilità di continuare a riarrangiare i geni della catena $\alpha$ aumenta le probabilità di selezione positiva	190
	Selezione e ulteriore sviluppo del repertorio delle cellule B	163	7-10	La selezione positiva determina l'espressione dell'uno o l'altro dei due corecettori CD4 e CD8	191
6-11	La popolazione di cellule B immature viene liberata dalle cellule B con recettori autoreattivi	164	7-11	I linfociti T specifici per gli antigeni self sono eliminati mediante la selezione negativa nel timo	192
6-12	I recettori per l'antigene delle cellule B immature autoreattive possono essere modificati mediante editing recettoriale	165	7-12	Le proteine tessuto-specifiche sono espresse nel timo e partecipano alla selezione negativa	192
6-13	Le cellule B immature specifiche per antigeni self monovalenti sono rese non responsive all'antigene	166	7-13	Le cellule T CD4 regolatrici rappresentano una linea cellulare distinta di linfociti T CD4	193
6-14	La maturazione e sopravvivenza delle cellule B richiedono il loro accesso ai follicoli linfoidi	167	7-14	I linfociti T si differenziano ulteriormente nei tessuti linfoidi secondari dopo l'incontro con l'antigene	193
6-15	L'incontro con l'antigene determina il differenziamento delle cellule B attivate in plasmacellule e cellule B della memoria	169		Sommario	194
6-16	I diversi tipi di tumori a cellule B riflettono i diversi stadi di sviluppo delle cellule B	170		Sommario del Capitolo 7	194
	Sommario	171		Domande	196
	Sommario del Capitolo 6	172		Capitolo 8	
	Domande	173		<b>Immunità mediata dalle cellule T</b>	<b>199</b>
	Capitolo 7			Attivazione delle cellule T vergini in seguito all'incontro con l'antigene	199
	<b>Sviluppo dei linfociti T</b>	<b>177</b>	8-1	Le cellule dendritiche portano gli antigeni dai siti di infezione ai tessuti linfoidi secondari	200
	Lo sviluppo dei linfociti T nel timo	177	8-2	Le cellule dendritiche sono abili e versatili nell'elaborazione degli antigeni derivanti dai patogeni	202
7-1	I linfociti T si sviluppano nel timo	178			

8-3	Le cellule T vergini incontrano per la prima volta l'antigene presentato dalle cellule dendritiche nei tessuti linfoidi secondari	203	8-20	Le cellule T CD4 regolatrici limitano le attività delle cellule T effettrici CD4 e CD8	226
8-4	La localizzazione delle cellule T vergini nei tessuti linfoidi secondari è determinata dalle chemochine e dalle molecole di adesione cellulare	204	Sommario		227
8-5	L'attivazione delle cellule T vergini richiede segnali dal recettore per l'antigene e dal recettore co-stimolatore	206	Sommario del Capitolo 8		228
8-6	I segnali derivanti da recettori, corecettori e recettori co-stimolatori delle cellule T attivano le cellule T vergini	207	Domande		228
8-7	La proliferazione e il differenziamento delle cellule T attivate sono guidati dalla citochina interleuchina 2	209	Capitolo 9		
8-8	Il riconoscimento dell'antigene in assenza di co-stimolazione determina uno stato di anergia della cellula T	210	<b>Immunità mediata dai linfociti B e dagli anticorpi</b>		<b>231</b>
8-9	L'attivazione delle cellule T CD4 vergini dà luogo a cellule T CD4 effettrici con funzioni helper differenti	211	Produzione di anticorpi da parte dei linfociti B		231
8-10	L'ambiente citochinico determina il percorso di differenziamento delle cellule T vergini	213	9-1	L'attivazione delle cellule B richiede l'aggregazione delle immunoglobuline di superficie	232
8-11	Un feedback positivo nell'ambiente citochinico può polarizzare la risposta effettrice delle cellule T CD4	214	9-2	L'attivazione delle cellule B richiede segnali provenienti dal corecettore della cellula B	232
8-12	Le cellule T CD8 vergini richiedono un'attivazione più forte di quella delle cellule T CD4 vergini	215	9-3	L'immunità efficiente mediata dalle cellule B richiede la cooperazione delle cellule T CD4	234
Sommario		217	9-4	Le cellule dendritiche follicolari nelle aree delle cellule B sono adibite al deposito e alla presentazione di antigeni intatti alle cellule B	235
Proprietà e funzioni delle cellule T effettrici		218	9-5	Le cellule B attivate dall'antigene migrano verso l'area delle cellule T per interagire con una cellula T <sub>FH</sub>	236
8-13	Le cellule T CD8 citotossiche e le cellule effettrici CD4 T <sub>H1</sub> , T <sub>H2</sub> e T <sub>H17</sub> agiscono nei siti di infezione	218	9-6	Il focolaio primario di espansione clonale nei cordoni midollari genera plasmacellule che secernono IgM	238
8-14	Le funzioni delle cellule T effettrici sono svolte dalle citochine e dalle citotossine	220	9-7	Le cellule B attivate vanno incontro a ipermutazione somatica e switching isotipico nel microambiente del follicolo primario	239
8-15	Le citochine prodotte dalle cellule T effettrici cambiano i profili di espressione genica nelle cellule bersaglio	221	9-8	La selezione dei centrociti da parte degli antigeni guida la maturazione di affinità della risposta delle cellule B nel centro germinativo	241
8-16	Le cellule T CD8 citotossiche sono killer selettivi e seriali di cellule bersaglio nei siti di infezione	222	9-9	Le citochine prodotte dalle cellule T helper determinano il tipo di switching isotipico nelle cellule B	243
8-17	Le cellule T citotossiche uccidono le proprie cellule bersaglio inducendo l'apoptosi	223	9-10	Le citochine prodotte dalle cellule T helper determinano il differenziamento delle cellule B – attivato dall'antigene – in plasmacellule o in cellule della memoria	244
8-18	Le cellule CD4 T <sub>H1</sub> inducono l'attivazione macrofagica	224	Sommario		245
8-19	Le cellule T <sub>FH</sub> e le cellule B vergini che esse aiutano riconoscono epitopi differenti dello stesso antigene	225	Funzioni effettrici degli anticorpi		245
			9-11	IgM, IgG e IgA monomeriche proteggono i tessuti interni del corpo	246
			9-12	Le IgA dimeriche proteggono le superfici mucose del corpo	246
			9-13	Le IgE forniscono un meccanismo per l'eliminazione rapida dei parassiti e altri patogeni dal corpo	247
			9-14	Le madri forniscono anticorpi protettivi alla prole sia prima che dopo la nascita	250



9-15	Anticorpi neutralizzanti ad alta affinità prevengono l'infezione delle cellule da parte di virus e batteri	251	10-8	Le cellule M trasportano costantemente microbi e antigeni dal lume intestinale ai tessuti linfoide associati all'intestino	277
9-16	Le IgG e le IgA ad alta affinità sono utilizzate per neutralizzare le tossine batteriche e i veleni animali	253	10-9	Le cellule dendritiche intestinali rispondono diversamente al cibo, ai microrganismi commensali e ai patogeni	278
9-17	Il legame delle IgM agli antigeni presenti sulla superficie di un patogeno attiva il complemento attraverso la via classica	255	10-10	L'attivazione delle cellule B e T in un tessuto mucoso le indirizza a difendere tutti i tessuti mucosi	279
9-18	Due diverse forme di C4 tendono a essere fissate in siti differenti sulla superficie dei patogeni	256	10-11	Diversi linfociti effettori sorvegliano i tessuti mucosi sani in assenza di infezione	281
9-19	L'attivazione del complemento da parte delle IgG richiede la partecipazione di due o più molecole di anticorpo	257	10-12	Le cellule B attivate nei tessuti mucosi danno origine a plasmacellule secernenti IgM e IgA sulle superfici mucose	282
9-20	Gli eritrociti facilitano la rimozione degli immunocomplessi dal circolo sanguigno	258	10-13	IgM e IgA secretorie proteggono le superfici mucose dall'invasione microbica	283
9-21	I recettori Fc $\gamma$ consentono alle cellule effettrici di legare ed essere attivate dalle IgG complessate a patogeni	258	10-14	Due sottoclassi di IgA hanno proprietà complementari per il controllo delle popolazioni microbiche	285
9-22	Diversi recettori Fc a bassa affinità sono specifici per le IgG	260	10-15	Gli individui con deficit selettivo di IgA sopravvivono, si riproducono e generalmente rimangono sani	286
9-23	Un recettore Fc funge da recettore per l'antigene delle cellule NK	261	10-16	La risposta immunitaria del tipo T <sub>H</sub> 2 protegge dalle infezioni da elminti	288
9-24	Il recettore Fc delle IgA monomeriche appartiene a una famiglia differente da quella dei recettori Fc delle IgG e delle IgE	262		Sommario del Capitolo 10	290
	Sommario	263		Domande	292
	Sommario del Capitolo 9	264		Capitolo 11	
	Domande	264		<b>Memoria immunologica e vaccinazione</b>	<b>295</b>
	Capitolo 10			Memoria immunologica e risposta immunitaria secondaria	296
	<b>Le difese dell'organismo contro le infezioni</b>	<b>267</b>	11-1	Gli anticorpi prodotti durante una risposta immunitaria primaria persistono per diversi mesi e forniscono protezione	296
10-1	Le funzioni di comunicazione svolte dalle superfici mucose le rendono vulnerabili alle infezioni	267	11-2	Bassi livelli di anticorpi specifici per il patogeno vengono mantenuti da plasmacellule a lunga vita	297
10-2	Le mucine sono delle gigantesche glicoproteine che conferiscono al muco delle proprietà necessarie a proteggere le superfici epiteliali	269	11-3	Cloni di cellule B e T della memoria a lunga vita sono prodotti durante la risposta immunitaria primaria	297
10-3	I microrganismi commensali aiutano l'intestino a digerire il cibo e a mantenere lo stato di salute	269	11-4	Le cellule B e T della memoria forniscono protezione contro i patogeni per decenni o per tutta la vita	299
10-4	Il tratto gastrointestinale è dotato di tessuti linfoide secondari specifici	272	11-5	Il mantenimento delle popolazioni di cellule della memoria non dipende dalla persistenza dell'antigene	299
10-5	L'infiammazione dei tessuti mucosi è associata alla causa della malattia e non alla guarigione	273	11-6	Variazioni nel recettore per l'antigene distinguono cellule B vergini, effettrici e della memoria	300
10-6	Le cellule epiteliali intestinali contribuiscono alle risposte immunitarie innate nell'intestino	275	11-7	Nella risposta immunitaria secondaria le cellule B della memoria sono attivate, mentre le cellule B vergini sono inibite	300
10-7	I macrofagi intestinali eliminano i patogeni senza creare uno stato infiammatorio	276			



11-8	L'attivazione delle risposte immunitarie primarie e secondarie ha caratteristiche comuni	301	11-25	Il virus dell'influenza in continua evoluzione richiede ogni anno un nuovo vaccino	318
11-9	Combinazioni di marcatori di superficie distinguono le cellule T della memoria dalle cellule T vergini ed effettrici	302	11-26	La necessità di un vaccino e i dubbi su di esso cambiano con l'incidenza della malattia	319
11-10	Le cellule T della memoria effettrici e centrali riconoscono patogeni in differenti tessuti del corpo	304	11-27	I vaccini contro molti patogeni che causano malattie croniche sono ancora da mettere a punto	322
11-11	Nelle infezioni virali, numerosi linfociti T CD8 effettori danno origine a relativamente poche cellule T della memoria	305	11-28	Lo sviluppo dei vaccini affronta un giudizio pubblico più severo rispetto allo sviluppo di farmaci	323
11-12	L'inibizione delle cellule B vergini, mediata dagli immunocomplessi, è utilizzata per prevenire l'anemia emolitica del neonato	305	Sommario		324
11-13	La memoria immunologica decresce gradualmente durante la risposta al virus dell'influenza	306	Sommario Capitolo 11		325
Sommario		307	Domande		326
La vaccinazione come prevenzione delle malattie infettive		308	Capitolo 12		
11-14	La protezione contro il vaiolo umano è garantita dall'immunizzazione contro il meno pericoloso vaiolo bovino	308	<b>Coevoluzione dell'immunità innata e adattativa</b>		<b>329</b>
11-15	Il vaiolo è l'unica malattia infettiva umana eradicata in tutto il mondo grazie ai programmi di vaccinazione	309	Regolazione della funzione della cellula NK mediante MHC di classe I e molecole correlate		330
11-16	La maggior parte dei vaccini è costituita da virus uccisi o inattivati	310	12-1	Le cellule NK esprimono una gamma di recettori attivatori e inibitori	330
11-17	Sia il vaccino inattivato che quello vivo attenuato sono in grado di garantire protezione contro il poliovirus	311	12-2	Il recettore più potente che attiva le cellule NK è un recettore per l'Fc	332
11-18	Le vaccinazioni possono accidentalmente causare malattie	312	12-3	Molti recettori della cellula NK riconoscono molecole MHC di classe I e molecole correlate	333
11-19	I vaccini a subunità sono formati dai componenti più antigenici di un patogeno	313	12-4	I recettori della cellula NK immunoglobulino-simili riconoscono epitopi polimorfici di HLA-A, HLA-B e HLA-C	335
11-20	La formulazione del vaccino contro il rotavirus ha richiesto oltre 30 anni di ricerche e sviluppo	313	12-5	Le cellule NK sono "educate" a rilevare alterazioni patologiche nell'espressione di MHC di classe I	336
11-21	I vaccini contro le malattie batteriche sono preparati utilizzando batteri interi, tossine secrete o polisaccaridi della capsula	314	12-6	Diversi complessi genomici codificano per recettori della cellula NK immunoglobulino-simili e lectino-simili	339
11-22	I vaccini coniugati inducono la produzione di anticorpi ad alta affinità contro antigeni polisaccaridici	315	12-7	Gli alplotipi KIR umani si trovano unicamente in due forme distinte	340
11-23	Adiuvanti vengono aggiunti ai vaccini per attivare e potenziare la risposta all'antigene	316	12-8	L'infezione da citomegalovirus induce la proliferazione di cellule NK che esprimono il recettore attivatore per HLA-E	341
11-24	Il sequenziamento del genoma di organismi patogeni per l'uomo apre nuove strade per la progettazione di vaccini	317	12-9	L'interazione delle cellule NK uterine con le molecole MHC di classe I fetali influenza il successo riproduttivo	342
			Sommario		345
			Mantenimento dell'integrità tissutale da parte delle cellule T $\gamma\delta$		347
			12-10	Le cellule T $\gamma\delta$ non sono governate dalle stesse regole valide per le cellule T $\alpha\beta$	347
			12-11	Le cellule T $\gamma\delta$ nel sangue e nei tessuti esprimono recettori $\gamma\delta$ diversi	348

12-12	Le cellule T $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ riconoscono fosfoantigeni presenti sulle superfici cellulari	350	13-10	Mutazioni recessive e dominanti nel recettore dell'interferone $\gamma$ causano malattie di diversa gravità	377
12-13	Le cellule T $V_{\gamma}4:V_{\delta}5$ rilevano sia le cellule infettate da virus sia le cellule tumorali	351	13-11	I deficit anticorpali determinano l'incapacità di eliminare i batteri extracellulari	379
12-14	I TCR $V_{\gamma}:V_{\delta}1$ riconoscono antigeni lipidici presentati da CD1d	352	13-12	La diminuita produzione di anticorpi può anche essere dovuta a difetti ereditari nei linfociti T helper	379
Sommario		354	13-13	Difetti a carico di componenti del complemento interferiscono con le risposte anticorpali e causano la malattia da immunocomplessi	381
Restrizione delle cellule T $\alpha:\beta$ da molecole MHC di classe I-simili non polimorfiche		354	13-14	I difetti dei fagociti provocano una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche	382
12-15	Le cellule T $\alpha:\beta$ CD1-ristrette riconoscono antigeni lipidici dei micobatteri	354	13-15	Difetti nella funzione dei linfociti T provocano immunodeficienze combinate gravi	383
12-16	Le cellule NKT sono linfociti innati che rilevano antigeni lipidici mediante l'utilizzo di TCR $\alpha:\beta$	356	13-16	Alcune immunodeficienze ereditarie determinano suscettibilità a specifiche patologie	385
12-17	Le cellule T invariati associate alla mucosa rilevano batteri e funghi che producono riboflavina	357	Sommario		386
Sommario		359	Sindrome da immunodeficienza acquisita		386
Sommario del Capitolo 12		360	13-17	L'HIV è un retrovirus che provoca una malattia lentamente progressiva	387
Domande		361	13-18	L'HIV infetta linfociti T CD4, macrofagi e cellule dendritiche	388
Capitolo 13			13-19	Nel ventesimo secolo, la maggior parte delle persone infettate dall'HIV ha sviluppato l'AIDS	389
<b>Il fallimento dei meccanismi di difesa</b>	<b>365</b>		13-20	Deficit genetici a carico del corecettore CCR5 per l'HIV conferiscono resistenza all'infezione	390
Evasione e sovversione del sistema immunitario da parte dei patogeni		365	13-21	Polimorfismi nei loci HLA e KIR influenzano la progressione verso l'AIDS	392
13-1	La variabilità genetica all'interno di alcune specie di patogeni previene lo stabilirsi di un'immunità a lungo termine efficace	366	13-22	L'HIV elude la risposta immunitaria e sviluppa resistenza ai farmaci antivirali mutando rapidamente	393
13-2	Mutazione e ricombinazione permettono al virus dell'influenza di eludere le difese immunitarie	366	13-23	La latenza clinica è un periodo di infezione attiva e di rinnovamento dei linfociti T CD4	395
13-3	I tripanosomi utilizzano la conversione genica per modificare i propri antigeni di superficie	368	13-24	L'infezione da HIV porta a immunodeficienza e morte per infezioni opportunistiche	395
13-4	Gli herpesvirus persistono negli ospiti umani celandosi al sistema immunitario	369	13-25	Una minoranza di soggetti infettati dall'HIV sviluppa anticorpi che neutralizzano molti ceppi di HIV	396
13-5	Alcuni patogeni sabotano o sovvertono i meccanismi di difesa immunitari	371	Sommario		397
13-6	I superantigeni batterici stimolano una risposta dei linfociti T massiva ma inefficiente	372	Sommario del Capitolo 13		397
13-7	Sovversione dell'azione delle IgA a opera di proteine batteriche leganti le IgA	374	Domande		398
Sommario		375			
Immunodeficienze ereditarie		375			
13-8	Le rare immunodeficienze primarie rivelano le modalità di funzionamento del sistema immunitario umano	375			
13-9	Le immunodeficienze ereditarie sono causate da difetti genici dominanti, recessivi o legati al cromosoma X	377			

## Capitolo 14

**Immunità mediata da IgE e allergie 401**

- 14-1 Differenti meccanismi effettori dell'immunità adattativa causano quattro tipi di reazioni d'ipersensibilità 401

Meccanismi comuni dell'immunità e delle allergie 403

- 14-2 Le risposte mediate dalle IgE difendono l'organismo dai parassiti pluricellulari 404

- 14-3 Gli anticorpi IgE compaiono all'inizio e alla fine della risposta immunitaria 404

- 14-4 Le allergie prevalgono nei Paesi dove le infezioni parassitarie sono state debellate 406

- 14-5 Le IgE hanno proprietà peculiari che sono in contrasto con quelle delle IgG 406

- 14-6 Le IgE ed il recettore FcεRI dotano ciascun mastocita di una diversità recettoriale antigene-specifica 407

- 14-7 FcεRII è un recettore a bassa affinità per le regioni Fc delle IgE che regola la produzione delle IgE da parte delle cellule B 407

- 14-8 Terapia delle malattie allergiche con anticorpi monoclonali specifici contro le IgE 409

- 14-9 I mastociti proteggono e conservano i tessuti nei quali sono presenti 410

- 14-10 I mastociti tissutali innescano le reazioni allergiche IgE-mediate grazie al rilascio di mediatori dell'infiammazione 411

- 14-11 Gli eosinofili sono granulociti specializzati che rilasciano mediatori tossici in corso di risposte IgE-mediate 413

- 14-12 I basofili sono granulociti rari che innescano le risposte T<sub>H</sub>2 e la produzione di IgE 415

Sommario 415

Le malattie allergiche mediate da IgE 416

- 14-13 Gli allergeni sono antigeni proteici, alcuni dei quali somigliano ad antigeni parassitari 416

- 14-14 La predisposizione alle malattie allergiche è influenzata da fattori genetici e ambientali 418

- 14-15 Le reazioni allergiche IgE-mediate consistono in una risposta immediata seguita da una risposta tardiva 419

- 14-16 Gli effetti delle reazioni allergiche IgE-mediate variano in relazione al sito di attivazione dei mastociti 420

- 14-17 L'anafilassi sistemica è causata da allergeni presenti nel sangue 421

- 14-18 Rinite e asma sono causate da allergeni inalati 423

- 14-19 Orticaria, angioedema ed eczema sono reazioni allergiche della cute 424

- 14-20 Le allergie alimentari causano sia effetti sistemici sia reazioni intestinali 426

- 14-21 Le reazioni allergiche sono prevenute e trattate utilizzando tre approcci complementari 427

Sommario 428

Sommario del Capitolo 14 428

Domande 429

## Capitolo 15

**Trapianto di tessuti ed organi 433**

Il trapianto allogenico può indurre reazioni di ipersensibilità 433

- 15-1 Il sangue è il più comune tessuto trapiantato 434

- 15-2 Gli antigeni ABO e Rhesus D di donatori e riceventi sono comparati prima delle trasfusioni di sangue 434

- 15-3 L'incompatibilità degli antigeni dei gruppi sanguigni causa reazioni di ipersensibilità di tipo II 435

- 15-4 Il rigetto iperacuto di organi trapiantati è una reazione di ipersensibilità di tipo II 436

- 15-5 Anticorpi anti-HLA possono formarsi in seguito a gravidanza, trasfusioni di sangue o precedenti trapianti 437

- 15-6 Il rigetto del trapianto e la malattia del trapianto contro l'ospite sono reazioni di ipersensibilità di tipo IV 438

Sommario 439

Trapianto di organi solidi 440

- 15-7 Il trapianto d'organo comporta procedure che infiammano l'organo donato e il ricevente 440

- 15-8 Il rigetto acuto è causato da cellule T effettrici che rispondono alle differenze di HLA tra donatore e ricevente 441

- 15-9 Le differenze tra l'HLA del donatore e del ricevente attivano numerose cellule T alloreattive 442

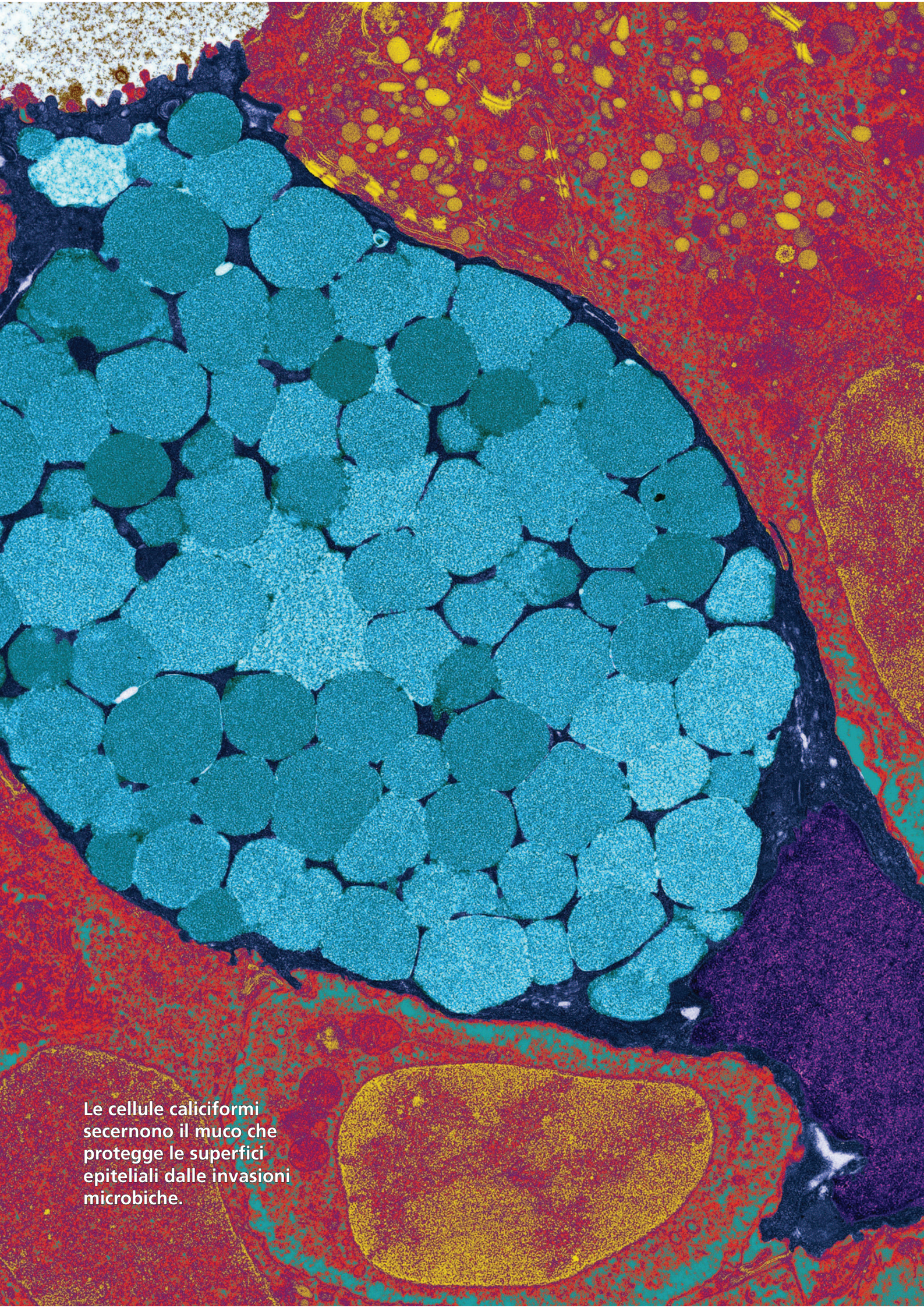
- 15-10 Il rigetto cronico degli organi trapiantati è causato da una reazione di ipersensibilità di tipo III 443

- 15-11 Il successo del trapianto d'organo migliora a seconda della compatibilità per allotipi HLA di classe I e di classe II tra donatore e ricevente 445

15-12	I farmaci immunosoppressori rendono il trapianto allogenico una possibile terapia di routine	445	Capitolo 16	
15-13	Alcuni trattamenti inducono immunosoppressione prima del trapianto	447	<b>Danneggiamento dei tessuti sani ad opera della risposta immunitaria adattativa</b>	<b>473</b>
15-14	L'attivazione delle cellule T può essere bersaglio di farmaci immunosoppressivi	448	16-1	Ogni malattia autoimmune è simile alle reazioni di ipersensibilità di tipo II, III o IV 474
15-15	La co-stimolazione di cellule T alloreattive può essere bloccata mediante una forma solubile di CTLA4	451	16-2	Le malattie autoimmuni insorgono quando si perde la tolleranza nei confronti degli antigeni self 477
15-16	Il blocco del segnale delle citochine può prevenire l'attivazione alloreattiva delle cellule T	452	16-3	L'HLA è il principale fattore genetico che condiziona la suscettibilità alle malattie autoimmuni 478
15-17	I farmaci citotossici agiscono sulla replicazione e sulla proliferazione di cellule T attivate da alloantigene	453	16-4	Le associazioni con il sistema HLA dimostrano l'importanza della tolleranza T nel prevenire l'autoimmunità 480
15-18	I pazienti che necessitano di un trapianto sono più numerosi degli organi disponibili	455	16-5	Il legame di anticorpi a recettori espressi sulle superfici cellulari è causa di molte malattie autoimmuni 481
15-19	La necessità della compatibilità HLA e della terapia immunosoppressiva varia a seconda dell'organo trapiantato	456	16-6	Nelle malattie autoimmuni si può formare tessuto linfoide organizzato nei siti di infiammazione 484
Sommario		457	16-7	La risposta anticorpale nei confronti di un autoantigene può ampliarsi e rafforzarsi a causa dell'espansione degli epitopi 485
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche		458	16-8	Nelle malattie autoimmuni sistemiche si verifica l'espansione intramolecolare degli epitopi 487
15-20	Il trapianto di midollo osseo è un trattamento per le malattie genetiche delle cellule del sangue	459	16-9	La somministrazione per via endovenosa di immunoglobuline è una terapia per le malattie autoimmuni 489
15-21	Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche è il trattamento di elezione di molti tumori	461	16-10	Anticorpi monoclonali specifici per TNF- $\alpha$ e linfociti B vengono utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide 490
15-22	Dopo il trapianto di cellule ematopoietiche, il paziente viene attaccato da cellule alloreattive del trapianto	461	16-11	L'artrite reumatoide è influenzata da fattori genetici e ambientali 491
15-23	La compatibilità tra donatore e ricevente per l'HLA di classe I e di classe II è particolarmente importante nel trapianto di cellule ematopoietiche	462	16-12	La malattia autoimmune può essere l'effetto collaterale della risposta immunitaria alle infezioni 492
15-24	Gli antigeni minori di istocompatibilità stimolano cellule T alloreattive nei riceventi trapiantati da HLA identici	464	16-13	Fattori ambientali di natura non infettiva condizionano l'andamento delle malattie autoimmuni 494
15-25	Alcune GVHD aiutano l'attecchimento e prevengono le recidive di malattie maligne	465	16-14	Il diabete di tipo I è provocato dalla distruzione selettiva delle cellule pancreatiche produttrici di insulina 495
15-26	Anche le cellule NK mediano l'effetto GVL	466	16-15	La suscettibilità e la resistenza al diabete sono correlate a differenti combinazioni di allotipi HLA di classe II 496
15-27	Il trapianto di cellule ematopoietiche può indurre tolleranza al trapianto di organi solidi	467	16-16	La celiachia è una reazione di ipersensibilità agli alimenti che ha molte caratteristiche in comune con l'autoimmunità 498
Sommario		468		
Sommario del Capitolo 15		468		
Domande		469		

16-17	La malattia celiaca è causata da una distruzione selettiva delle cellule dell'epitelio intestinale	498	17-9	I tumori che riescono ad accrescersi eludono e manipolano la risposta immunitaria	518
16-18	La senescenza del timo e della popolazione dei linfociti T contribuisce all'insorgenza dell'autoimmunità	501	17-10	La vaccinazione contro i papillomavirus umani può prevenire il carcinoma della cervice uterina e altri tumori dell'apparato genitale	519
16-19	Malattie autoinfiammatorie dell'immunità innata	502	17-11	La vaccinazione con antigeni tumorali può indurre la regressione del cancro ma questo esito non è prevedibile	520
Sommario del Capitolo 16		503	17-12	Anticorpi monoclonali che interferiscono con i regolatori negativi della risposta immunitaria possono essere impiegati per trattare il cancro	521
Domande		506	17-13	La risposta anti-tumorale dei linfociti T può essere potenziata dall'impiego di recettori chimerici per l'antigene	522
Capitolo 17			17-14	La risposta anti-tumorale dei linfociti T $\gamma\delta$ e delle cellule NK può essere potenziata	524
<b>Il cancro e le sue interazioni con il sistema immunitario</b>	<b>509</b>		17-15	La risposta anti-tumorale dei linfociti T può essere incrementata mediante trasferimento adottivo di cellule dendritiche attivate dall'antigene	525
17-1	Il cancro è il risultato di mutazioni che causano crescita cellulare incontrollata	510	17-16	Gli anticorpi monoclonali trovano un valido impiego per la diagnosi del tumore	526
17-2	Il cancro origina da una singola cellula che ha accumulato un certo numero di mutazioni	510	17-17	Anticorpi monoclonali diretti contro antigeni tumorali di superficie vengono sempre più utilizzati nella terapia del cancro	528
17-3	L'esposizione a sostanze chimiche cancerogene, radiazioni e virus può facilitare l'insorgenza del cancro	512	Sommario del Capitolo 17		529
17-4	Alcune caratteristiche comuni distinguono le cellule cancerose dalle cellule normali	513	Domande		530
17-5	La risposta immunitaria contro i tumori ha delle caratteristiche in comune con la risposta antivirale	514	Risposte		R:1
17-6	Differenze allogeniche nelle molecole MHC di classe I inducono l'eliminazione delle cellule tumorali da parte dei linfociti T citotossici	515	Glossario		G:1
17-7	Mutazioni acquisite dalle cellule somatiche durante l'oncogenesi possono dare origine ad antigeni tumore-specifici	516	Indice analitico		I:1
17-8	Gli antigeni cancro/testicolo sono un importante tipo di antigeni tumore-associati	517			



A high-magnification electron micrograph showing a large, central cluster of goblet cells. These cells are characterized by their large, clear, circular secretory granules, which are stained a deep blue. The cells are arranged in a honeycomb-like pattern. Surrounding this central cluster are various other cellular structures, including a layer of red-stained cells at the top and bottom, and a large, yellowish, oval-shaped structure at the bottom right. The overall image has a grainy, high-contrast appearance typical of electron microscopy.

Le cellule caliciformi  
secretono il muco che  
protegge le superfici  
epiteliali dalle invasioni  
microbiche.



## Capitolo 2

# Immunità innata: la risposta immediata all'infezione

Il nostro organismo è continuamente esposto all'attacco dei microrganismi, anche se ce ne rendiamo conto solo quando ci ammaliamo. Fortunatamente, la maggior parte dei microrganismi con cui veniamo in contatto viene neutralizzata dalle barriere presenti sulla superficie del corpo. Per prevenire e controllare le malattie infettive, il sistema immunitario ha tre linee di difesa, che agiscono in tempi diversi durante il progredire di un processo infettivo. Questo capitolo esamina la prima linea di difesa: i meccanismi dell'**immunità innata**, che sono sempre presenti e funzionano fin dalle primissime fasi dell'infezione. La seconda linea di difesa comprende i meccanismi dell'immunità innata che vengono mobilitati una volta che le cellule del sistema immunitario hanno riconosciuto la presenza dell'infezione ed attivato l'espressione di geni e la sintesi proteica necessari per dare origine alla risposta. Questi meccanismi indotti dell'immunità innata, che richiedono da qualche ora fino a quattro giorni per diventare pienamente funzionanti, sono l'argomento del Capitolo 3. La terza linea di difesa, la risposta immunitaria adattativa, è riservata a quel numero ridotto di infezioni che l'immunità innata non è in grado di controllare. Pur essendo lenta nell'attivarsi, la risposta immunitaria adattativa è più potente della risposta innata e ha anche il vantaggio di fornire un'immunità duratura nel tempo nei confronti di successive infezioni da parte di quel patogeno. I meccanismi dell'immunità adattativa sono trattati nei Capitoli 4-11.

### 2-1 Le barriere fisiche colonizzate da microrganismi commensali svolgono un effetto protettivo verso le infezioni da patogeni

Le superfici del nostro corpo che vengono a contatto con l'esterno sono la cute e gli epiteli delle mucose che rivestono i tratti gastrointestinale, respiratorio e urogenitale. Questi tessuti epiteliali forniscono un'efficace barriera fisico-chimica che impedisce ai patogeni presenti nell'ambiente esterno di introdursi nei tessuti e negli organi (Figura 2.1). L'ingresso dei patogeni viene anche ostacolato dalla numerosa comunità di **microrganismi commensali**, che negli individui sani colonizzano la cute e le superfici delle mucose (vedi Sezione 1-1). Per moltiplicarsi e dare così origine ad un'infezione, qualunque patogeno deve competere con successo per i nutrienti e lo spazio con i microrganismi commensali residenti. Non tutti i patogeni sono competitivi; per esempio, le infezioni da *Clostridium difficile* possono svilupparsi solo in individui in cattive condizioni di salute in cui uno o più trattamenti antibiotici hanno decimato le popolazioni di batteri commensali (vedi Figura 1.2).

Prima della nascita, i mammiferi non hanno microrganismi commensali. Dal momento della nascita e del contatto con la vagina della madre, la cute e le

	Cute	Intestino	Polmoni	Occhi/naso/cavità orale
Meccanica	Cellule epiteliali unite fra loro da giunzioni occludenti			
	Flusso longitudinale di aria o liquidi		Movimento del muco tramite le ciglia	Lacrime/ciglia nasali
Chimica	Acidi grassi	Basso pH	Surfactante polmonare	Enzimi antimicrobici in lacrime e saliva
		Enzimi antimicrobici		
	Peptidi antimicrobici	Peptidi antimicrobici	Peptidi antimicrobici	Peptidi antimicrobici
Microbiologica		Microbiota normale		

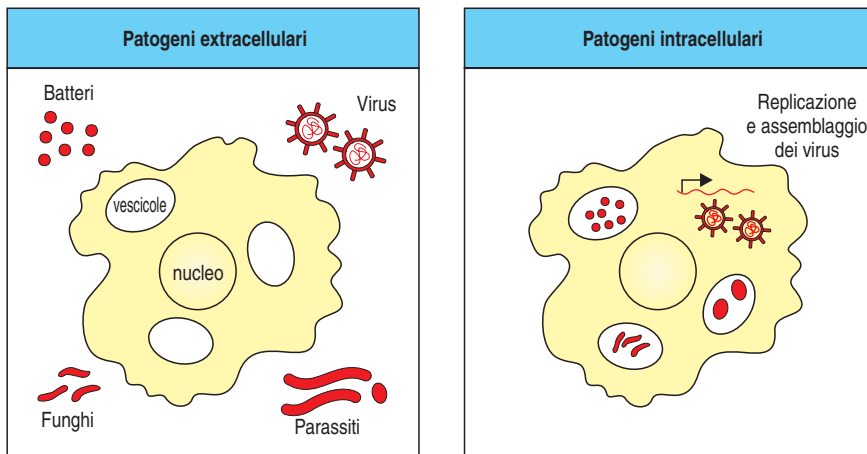
**Figura 2.1** Diverse barriere fisico-chimiche impediscono ai patogeni presenti nell'ambiente esterno di penetrare e di colonizzare i tessuti. La superficie epiteliale rappresenta una barriera meccanica, chimica e microbiologica contro le infezioni.

superfici delle mucose del neonato iniziano ad essere popolate da commensali provenienti da membri della famiglia, amici e animali domestici. Rispetto alla cute, le superfici delle mucose presentano un habitat molto più ampio e più ricco per i microrganismi commensali; un habitat particolarmente favorevole è quello intestinale, perché fornisce un'abbondante e sicura fonte di nutrimento. Nel nostro intestino si trovano più di 1000 specie batteriche diverse e il numero totale di batteri è dieci volte superiore a quello delle cellule del nostro corpo. Molti batteri commensali, per il fatto di essersi evoluti insieme ai mammiferi placentati in un arco di più di 100 milioni di anni, hanno sviluppato rapporti simbiotici con i loro ospiti, con un miglioramento reciproco di nutrizione, metabolismo e condizioni generali di salute. Il beneficio di avere e mantenere un'interazione con i microrganismi commensali è ben evidenziato dalla scarsa salute dei topi di laboratorio che vengono fatti nascere in un ambiente completamente privo di microrganismi. La popolazione di microrganismi commensali, nota come microbiota, è considerata sempre più importante e fondamentale per la salute del nostro corpo. Alla nascita il sistema immunitario è relativamente poco sviluppato e il suo successivo sviluppo è influenzato e forgiato dall'acquisizione del microbiota.

2-2 I patogeni intracellulari richiedono tipi di risposte immunitarie diversi da quelli richiesti dai patogeni extracellulari

I patogeni sono una vasta gamma di organismi che, con metodiche diverse, sfruttano il corpo umano. Una differenza fondamentale, che fa sì che vi sia una risposta immunitaria più appropriata possibile, è tra i patogeni che vivono e si replicano nello spazio tra le cellule umane e determinano **infezioni extracellulari** e patogeni che si replicano all'interno delle cellule e determinano **infezioni intracellulari** (Figura 2.2). I patogeni extracellulari, ma non quelli intracellulari, sono accessibili alle molecole solubili secrete dal sistema immunitario. La strategia utilizzata per attaccare i patogeni intracellulari è quella di uccidere le cellule umane infettate dal patogeno. La morte della cellula ospite interferisce con il ciclo vitale dei patogeni ed espone quelli rilasciati dalle cellule morte alle molecole solubili del sistema immunitario.

I cicli vitali di molti patogeni presentano forme extracellulari e intracellulari. Per esempio, le particelle del virus influenzale al momento del loro ingresso nel tratto respiratorio sono extracellulari e, pertanto, suscettibili all'attacco da parte di molecole solubili del sistema immunitario, ma non lo sono più successivamente, quando hanno infettato le cellule epiteliali che rivestono il tratto respiratorio. In questa fase del ciclo vitale del virus, le cellule effettrici del sistema immunitario, rilevando cambiamenti indotti dal virus sulla superficie



**Figura 2.2** I patogeni possono localizzarsi sia all'interno che all'esterno delle cellule umane. Al momento dell'ingresso nel corpo umano, tutte le quattro classi di patogeni – batteri, virus, funghi e parassiti – si trovano negli spazi extracellulari del tessuto infettato (pannello di sinistra). Per potersi replicare, i virus e alcuni batteri devono entrare nelle cellule umane (pannello di destra).

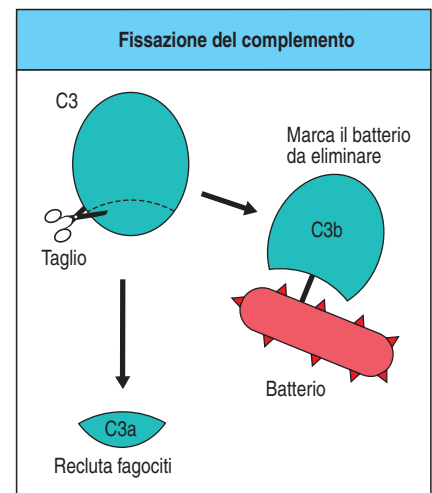
delle cellule infettate, possono riconoscerle e ucciderle. Dopo la replicazione virale nella cellula epiteliale, le particelle virali vengono rilasciate nello spazio extracellulare e, pertanto, il virus diventa di nuovo un bersaglio per le molecole effettrici solubili.

### 2-3 Il complemento è un sistema di proteine plasmatiche che marca i patogeni per la distruzione

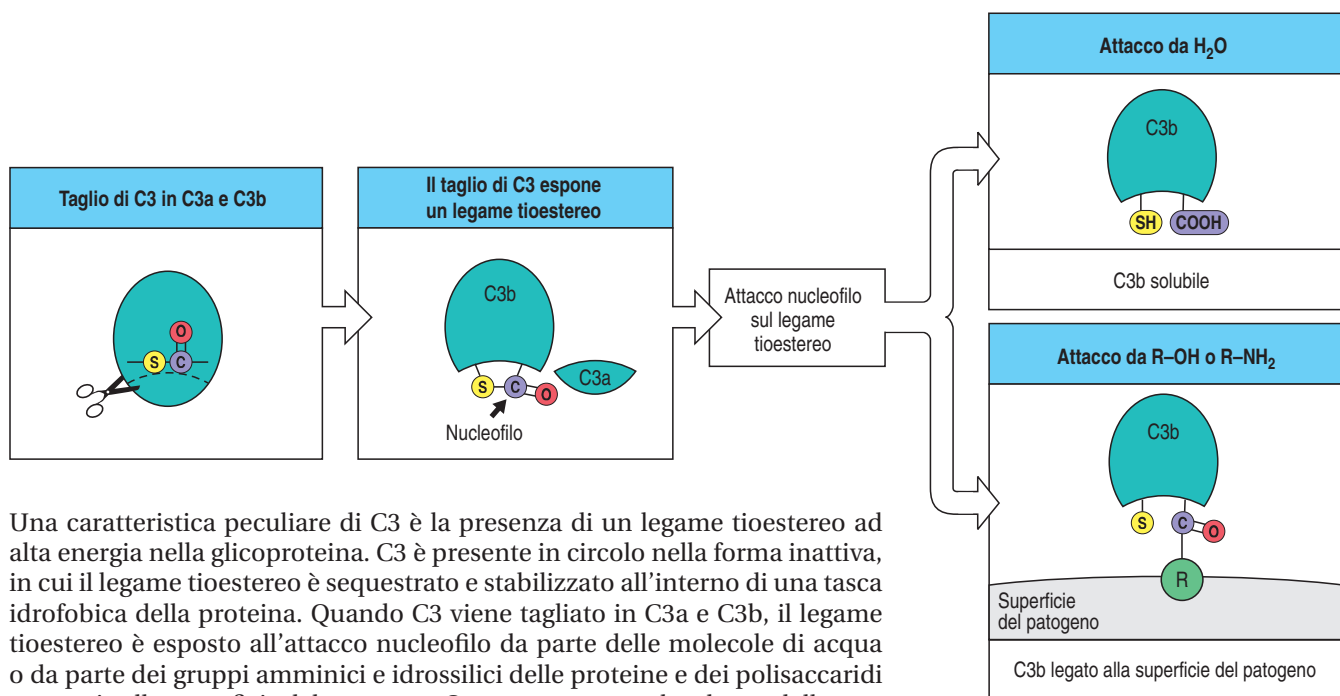
Immediatamente dopo l'ingresso di un agente patogeno nel nostro organismo attraverso le barriere epiteliali, i meccanismi dell'immunità innata iniziano a funzionare. Uno dei primi meccanismi di difesa che entrano in azione è un sistema di proteine solubili prodotte dal fegato e presenti nel sangue, nella linfa e nei fluidi extracellulari. Questo insieme di proteine plasmatiche è noto come **sistema del complemento**, o semplicemente **complemento**. Il complemento ricopre la superficie dei batteri e delle particelle virali extracellulari, rendendoli più facilmente fagocitabili (vedi Sezione 1-10). Senza essere ricoperti dal complemento, infatti, molti batteri sono resistenti alla fagocitosi, specialmente quelli con una spessa capsula polisaccaridica.

Molti dei componenti del complemento sono enzimi proteolitici, o proteasi, che circolano in forma inattiva come **zimogeni**. L'infezione scatena l'**attivazione del complemento**, che procede attraverso una serie di reazioni enzimatiche a cascata, in cui ogni proteasi taglia e attiva l'enzima successivo della cascata. Ogni proteasi è altamente specifica per il proprio substrato e generalmente il taglio viene effettuato in un solo punto. Molti di questi enzimi appartengono alla famiglia delle serin proteasi, che comprende anche alcuni enzimi digestivi, come tripsina e chimotripsina.

Il sistema del complemento è composto da più di 30 proteine e la **componente 3 (C3)** è senza dubbio la più importante. Ciò è dimostrato dal fatto che pazienti che sono privi di C3 sono altamente suscettibili alle infezioni, mentre soggetti che presentano un deficit a carico di altri componenti del complemento mostrano una suscettibilità alle infezioni minore. Ogni volta che il sistema del complemento viene attivato, si ottiene sempre il taglio proteolitico di C3 in due frammenti: uno più piccolo, C3a, e uno più grande, C3b. Durante questo processo, alcuni dei frammenti C3b si legano covalentemente alla superficie dell'agente patogeno (Figura 2.3). Questo legame costituisce la principale funzione del sistema del complemento e viene detto **fissazione del complemento**, proprio perché il fattore C3b si lega fermamente al patogeno. Il fattore C3b, legato alla superficie del patogeno, lo marca per la distruzione mediata dai fagociti e può anche organizzare complessi proteici che danneggiano la membrana del patogeno. Anche il fattore solubile C3a contribuisce alla difesa dell'organismo fungendo da fattore chemiotattico per reclutare cellule effettrici, inclusi i fagociti, dal circolo sanguigno al sito di infezione.



**Figura 2.3** L'attivazione del complemento provoca l'attacco covalente di C3b sulla superficie di un agente patogeno. L'evento chiave nell'attivazione del complemento è il taglio proteolitico del fattore C3. Questo taglio produce un frammento più grande C3b e un frammento più piccolo C3a. C3b è molto reattivo e si lega covalentemente (si fissa) alla superficie del patogeno, marcandolo come pericoloso. Il frammento C3a recluta cellule fagocitiche nel luogo dell'infezione.



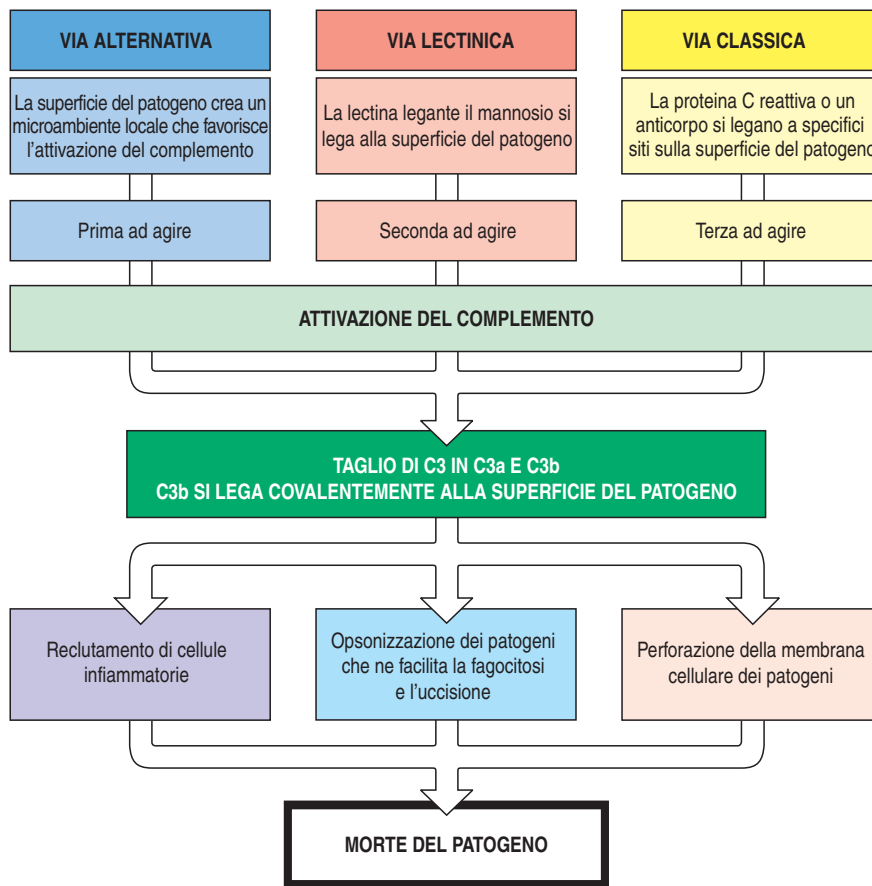
Una caratteristica peculiare di C3 è la presenza di un legame tioestereo ad alta energia nella glicoproteina. C3 è presente in circolo nella forma inattiva, in cui il legame tioestereo è sequestrato e stabilizzato all'interno di una tasca idrofobica della proteina. Quando C3 viene tagliato in C3a e C3b, il legame tioestereo è esposto all'attacco nucleofilo da parte delle molecole di acqua o da parte dei gruppi amminici e idrossilici delle proteine e dei polisaccaridi presenti sulla superficie del patogeno. Questo comporta che alcune delle molecole di C3b si leghino covalentemente al patogeno (Figura 2.4). I legami tioesterici della maggior parte delle molecole di C3b vengono attaccati dall'acqua, così che gran parte di C3b resta in soluzione in forma inattiva.

Sono note tre vie di attivazione del sistema del complemento che, sebbene differiscano nel modo con cui vengono innescate e nelle prime reazioni, portano tutte all'attivazione di C3, alla deposizione di C3b sulla superficie dell'agente patogeno e al reclutamento di meccanismi effettori simili per la distruzione del patogeno (Figura 2.5). La prima via che viene attivata in seguito a un'infezione è la **via alternativa di attivazione del complemento**. La seconda via, la **via lectinica di attivazione del complemento**, è anch'essa parte dell'immunità innata, ma viene innescata dall'infezione e richiede del tempo perché sia efficace. La terza via, la **via classica di attivazione del complemento**, fa parte sia dell'immunità innata che di quella adattativa e richiede il legame con un anticorpo o con una proteina dell'immunità innata, la proteina C reattiva, sulla superficie del patogeno. I nomi delle tre vie di attivazione del complemento riflettono l'ordine della loro scoperta: fu scoperta prima la via classica, poi quella alternativa e infine la via lectinica. Il nome 'complemento' fu coniato perché le funzioni effettrici assolate da queste proteine complementavano le funzioni degli anticorpi di legame e di distruzione dei patogeni.

## 2-4 Nelle prime fasi di un'infezione, l'attivazione del complemento si realizza attraverso la via alternativa

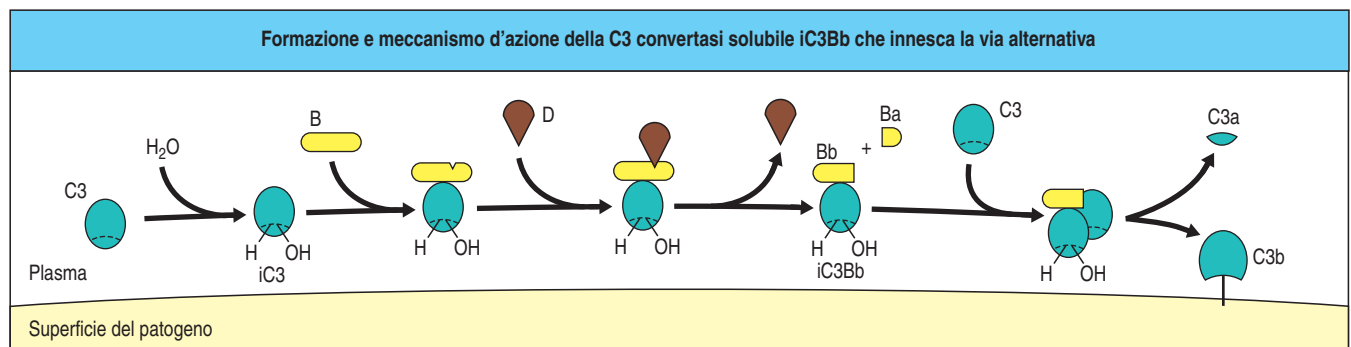
Descriveremo prima la via alternativa di attivazione del complemento, che costituisce una delle prime risposte dell'immunità innata, soprattutto in caso di infezione batterica. C3 viene sintetizzato nel fegato e rilasciato nel circolo sanguigno in una conformazione inattiva in cui il legame tioestereo è sequestrato all'interno di una tasca idrofobica della proteina. Lentamente e senza subire taglio proteolitico, C3 spontaneamente cambia conformazione ed espone il legame tioestereo. Questo, a contatto con l'ambiente acquoso del sangue, diventa attivo e velocemente forma un legame covalente che lega C3 ad un'altra molecola che possiede un gruppo amminico o idrossilico. Questo processo normalmente avviene con il coinvolgimento di una molecola di acqua, elemento molto abbondante nel plasma, e porta alla formazione di una forma di C3 detta **iC3** o **C3(H<sub>2</sub>O)**. L'idrolisi è il primo gradino nell'attivazione del complemento attraverso la via alternativa.

**Figura 2.4 Il taglio di C3 espone un legame tioestereo altamente reattivo che lega C3b covalentemente alla superficie del patogeno.** Il fattore C3 circolante è una serin proteasi inattiva costituita da una catena  $\alpha$  e una catena  $\beta$ . La catena  $\alpha$  contiene un legame tioestereo situato all'interno di una tasca idrofobica che lo protegge dall'idrolisi. Nei primi due pannelli il legame tioestereo è indicato dalle lettere S, C e O. La molecola di C3 viene attivata dal taglio della catena  $\alpha$ , che dà origine ai frammenti C3a e C3b. Questo espone il legame tioestereo di C3b a un ambiente idrofilico. Il legame tioestereo della maggior parte dei frammenti C3b va incontro a idrolisi spontanea, come mostrato nel pannello in alto a destra. Una piccola parte, invece, reagisce con i gruppi idrossilici e amminici di molecole presenti sulla superficie del patogeno, fissando così C3b sulla superficie del microorganismo, come mostrato nel pannello in basso a destra.



**Figura 2.5 Le tre vie di attivazione del complemento.** La via alternativa è attivata da variazioni fisico-chimiche del microambiente sulla superficie del patogeno e agisce nelle fasi precoci dell'infezione. La via lectinica viene iniziata dalla lectina legante il mannosio plasmatica, che si lega ai carboidrati presenti sulla superficie dei batteri e di altri patogeni. La via lectinica viene indotta dall'infezione e contribuisce all'immunità innata. La via classica è iniziata nella risposta immunitaria innata dal legame della proteina C reattiva sulla superficie dei batteri e nella risposta adattativa dal legame degli anticorpi alla superficie del patogeno.

Il processo di idrolisi di C3 a iC3 è favorito dal microambiente che si crea in prossimità dei patogeni, in modo particolare dei batteri. La reazione di idrolisi spontanea è facilitata anche dall'alta concentrazione di C3 nel sangue (circa 1,2 mg/ml). Il fattore iC3 si lega al **fattore B** inattivo del complemento, rendendolo suscettibile al taglio proteolitico da parte del **fattore D**. Questa reazione produce un frammento piccolo Ba, che viene rilasciato, e un frammento più grande Bb, che presenta attività proteasica e resta legato a iC3. Il complesso iC3Bb è una proteasi che si lega a molecole intatte di C3 e, attraverso l'attività proteasica, le taglia efficacemente producendo i frammenti C3a e C3b, con la conseguente esposizione del legame tioestereo e il successivo legame covalente di alcune molecole di C3b alla superficie del batterio (Figura 2.6).



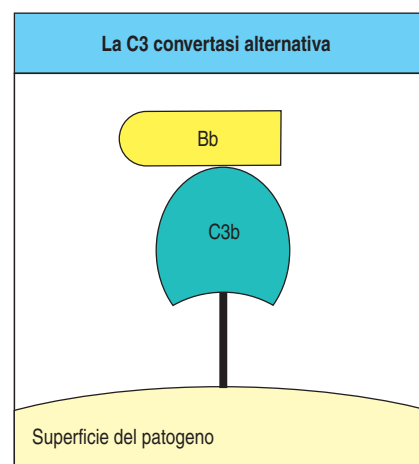
**Figura 2.6 Formazione e meccanismo d'azione della C3 convertasi solubile che dà inizio alla via alternativa di attivazione del complemento.** Nel plasma, il legame tioestereo di C3, in prossimità della superficie dei batteri, subisce un'idrolisi spontanea. Questo attiva C3, che si lega al fattore B. Il taglio del fattore B da parte della serin proteasi fattore D produce una C3 convertasi solubile, detta iC3Bb, che attiva altre molecole di C3 tagliandole in C3a e C3b. Alcune delle molecole di C3b si legano covalentemente alla superficie del patogeno.

Le proteasi che tagliano e attivano C3 sono dette **C3 convertasi**: il complesso iC3Bb è, ad esempio, una C3 convertasi solubile. Come iC3, il fattore C3b legato alla superficie dei patogeni lega il fattore B e facilita il suo taglio da parte del fattore D. Questa reazione porta al rilascio di Ba e alla formazione di un complesso C3bBb sulla superficie microbica. C3bBb è una C3 convertasi molto potente, detta **C3 convertasi alternativa**, che agisce direttamente sulla superficie del patogeno (Figura 2.7). C3bBb si lega a C3 e lo scinde in C3a e C3b, con l'attivazione del legame tioestere. Poiché questa convertasi è legata alla superficie del batterio e non può diffondere, come avviene per iC3Bb, la maggior parte dei frammenti C3b che produce si fissa sulla superficie del patogeno. Una volta assemblate alcune molecole di C3 convertasi, esse saranno in grado di tagliare altro C3 e di fissare altro C3b sulla superficie microbica, stimolando così la formazione di altra convertasi. Questo feedback positivo, nel quale il prodotto della reazione enzimatica C3b stimola la sintesi dell'enzima, rappresenta l'amplificazione della reazione di taglio di C3. In seguito alla iniziale deposizione di poche molecole di C3b sulla sua superficie, in breve tempo il batterio diviene completamente ricoperto di C3b (Figura 2.8).

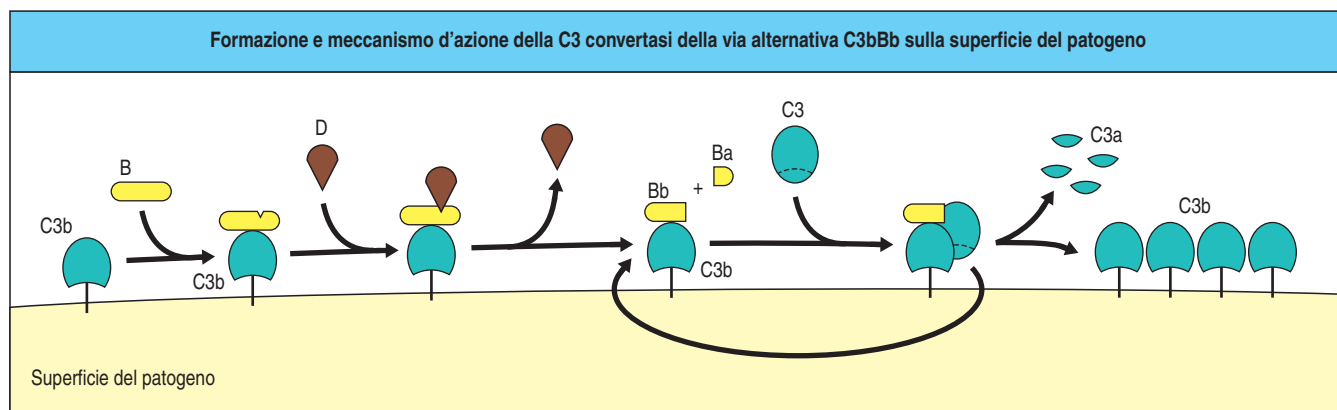
## 2-5 Proteine regolatrici determinano l'entità e il sito di deposizione di C3b

Come abbiamo visto nella Sezione 2-4, la C3 convertasi alternativa, C3bBb, è capace di reazioni rapide e massive, poiché una molecola di C3bBb può catalizzare la formazione di numerose altre molecole di C3bBb. Esistono due grandi classi di **proteine di regolazione del complemento**, che controllano queste reazioni stabilizzando o degradando C3b sulla superficie cellulare. Una prima classe comprende proteine plasmatiche che interagiscono con C3b legato alla superficie di cellule umane e batteriche; una seconda classe comprende proteine di membrana localizzate sulla superficie delle cellule umane che prevengono la fissazione del complemento sulla loro superficie.

La proteina plasmatica **properdina (fattore P)** aumenta la velocità e l'entità di attivazione del complemento legandosi a C3bBb sulla superficie dei microrganismi e prevenendo la sua degradazione ad opera delle proteasi (Figura 2.9, pannello superiore). L'azione della properdina è contrastata dal **fattore H**, una proteina plasmatica che si lega a C3b e catalizza il suo ulteriore taglio proteolitico operato dal **fattore I** per formare iC3b (Figura 2.9, pannello centrale). Il frammento iC3b non funziona come C3 convertasi, così l'effetto dell'azione combinata dei fattori H e I è di ridurre il numero di molecole di C3 convertasi presenti sulla superficie del patogeno.



**Figura 2.7** La C3 convertasi della via alternativa è costituita dal complesso di C3b e Bb. In questo complesso, il frammento Bb del fattore B fornisce l'attività proteasica per tagliare C3, mentre il frammento C3b localizza l'enzima sulla superficie del patogeno.



**Figura 2.8** Formazione e meccanismo d'azione della C3 convertasi della via alternativa, C3bBb, sulla superficie del patogeno. Grazie all'azione della C3 convertasi solubile, iC3Bb, i frammenti C3b si legano alla superficie del batterio (vedi Figura 2.6). C3b, poi, si lega al fattore B, che a sua volta viene tagliato dal fattore D per produrre C3bBb, la C3 convertasi della via alternativa legata alla membrana. Questo enzima taglia C3 per produrre ulteriore C3b legato alla superficie del patogeno e un piccolo frammento solubile C3a. Il frammento C3b può essere utilizzato per produrre altra C3 convertasi e amplificare la reazione di attivazione di C3 o per fornire un ligando per i recettori presenti sulla superficie dei fagociti. Il piccolo frammento solubile C3a richiama i fagociti nella sede di fissazione del complemento.



Tipo	Nome	Sorgente	Ligandi
Pentrassina corta	Componente P dell'amiloide sierica	Epatociti	Batteri, virus, funghi, parassiti
Pentrassina lunga	PTX3	Monociti Macrofagi Cellule dendritiche Cellule endoteliali Cellule epiteliali	Batteri, virus, funghi

**Figura 2.20 I due tipi di pentrassine.**

Le pentrassine sono delle molecole effettrici che, nell'ambito dell'immunità innata, svolgono un ruolo simile a quello dagli anticorpi nell'ambito dell'immunità adattativa.

delle defensine nella popolazione umana. Se confrontati con altri geni nel genoma umano, i geni delle defensine si evolvono più rapidamente. Questa instabilità, o plasticità, non è esclusiva dei geni delle defensine, ma interessa anche altre famiglie di geni che codificano per le proteine dell'immunità innata in grado di legarsi ai patogeni.

## 2-11 Le pentrassine sono proteine plasmatiche dell'immunità innata che si legano ai microrganismi permettendone l'identificazione da parte delle cellule fagocitiche

Le **pentrassine** sono una famiglia di proteine cicliche multimeriche che circolano nel sangue e nella linfa e si legano alla superficie di vari patogeni, marcandoli in modo che possano essere distrutti. Le pentrassine condividono un caratteristico dominio carbossi-terminale (pentraxin domain) costituito da 200 residui aminoacidici. Vengono suddivise in due sottofamiglie: le pentrassine a catena corta, che sono prodotte dagli epatociti e sono rappresentate dalla componente P dell'amiloide sierica (o SAP), e le pentrassine a catena lunga, rappresentate dalla PTX3, che sono prodotte da vari tipi cellulari, quali le cellule mieloidi, le cellule endoteliali e quelle epiteliali, ma non dagli epatociti (Figura 2.20). Le pentrassine funzionano da molecole ponte, legandosi da una parte ai patogeni e dall'altra a recettori presenti sulle cellule umane, come per esempio al CD89 dei fagociti. Attraverso il legame mediato dalla pentrassina tra il recettore presente sulla superficie del fagocita e il patogeno, il fagocita riceve uno stimolo a fagocitare e a distruggere l'agente patogeno. Le pentrassine svolgono, nell'ambito dell'immunità innata, un ruolo simile a quello svolto dagli anticorpi nell'ambito dell'immunità adattativa e si legano agli stessi recettori sulla superficie dei fagociti a cui si legano gli anticorpi.

## Sommario del Capitolo 2

L'organismo umano ha sviluppato numerose strategie di difesa, che devono essere tutte superate affinché un patogeno possa provocare una infezione. La prima e principale difesa è costituita dalle barriere tissutali – la cute e le superfici mucosali – e dai loro microrganismi commensali, che impediscono con successo a gran parte dei batteri di penetrare nel corpo umano, dove troverebbero un ambiente ricco di sostanze necessarie alla loro crescita. Ogni patogeno che riesce a superare un epitelio è immediatamente affrontato dall'esercito sempre presente dell'immunità innata. Le truppe di questo esercito sono costituite in gran parte da peptidi e da proteine solubili prodotti in modo costitutivo e presenti sulle superfici delle mucose o nel sangue e negli spazi extracellulari. Le defensine, una famiglia di peptidi antimicrobici, forniscono un semplice, ma efficace, meccanismo di distruzione di molti, anche se non di tutti, tipi di patogeni. Il sistema del complemento è più complesso; marcando molecolarmente la superficie di ogni patogeno, esso ne permette la distruzione da parte dei macrofagi che risiedono nel tessuto infettato. Le pentrassine, legandosi simultaneamente al patogeno e a recettori presenti

sulla superficie dei macrofagi, possono anch'esse portare alla distruzione del patogeno mediante fagocitosi. Gli inibitori delle proteasi, la cascata della coagulazione e il sistema delle chinine hanno la funzione di inibire la colonizzazione dei tessuti da parte dei patogeni e la diffusione dell'infezione. In conclusione, le diverse proteine plasmatiche e le molecole sulla superficie cellulare permettono l'identificazione dei microbi invasori differenziandoli dalle cellule dell'ospite. Questi sistemi di difesa sono sempre presenti e non vengono potenziati da successivi contatti con lo stesso patogeno.

## Domande

**2-1** Quale delle seguenti affermazioni è sbagliata?

- Le superfici delle mucose rappresentano un ambiente più favorevole della cute per la colonizzazione da parte dei microrganismi commensali
- La superficie della cute disponibile per la colonizzazione dei microrganismi commensali è più ampia di quella delle superfici mucosali
- Il numero di batteri che risiedono nel tratto intestinale è dieci volte superiore al numero di cellule del corpo umano
- I batteri commensali normalmente vivono in simbiosi con il loro ospite umano
- Nei mammiferi il feto durante la gestazione non possiede microrganismi commensali a livello della cute e delle superfici delle mucose

**2-2** Tutte le seguenti descrizioni sono associate alla cute, tranne \_\_\_\_\_.

- vasi sanguigni
- una bassa densità sulla sua superficie di microrganismi potenzialmente patogeni
- tessuti linfoide specializzati
- vasi linfatici
- una barriera fisica impenetrabile ai microrganismi

**2-3** Quale di queste associazioni è sbagliata?

- Citosol: patogeno intracellulare
- Superficie di un epitelio: patogeno extracellulare
- Nucleo: patogeno intracellulare
- Linfa: patogeno intracellulare

**2-4** Spiega perché il tipo di risposta immunitaria innata usata dall'ospite durante un'infezione dipende dalla particolare localizzazione nella quale il patogeno risiede.

**2-5** Tutte le seguenti affermazioni sulle proteine del complemento sono vere, ad eccezione di \_\_\_\_\_.

- sono solubili e si legano alle superfici dei patogeni
- partecipano solo all'immunità innata
- sono presenti nei fluidi extracellulari, nel sangue e nella linfa
- facilitano la fagocitosi dei patogeni
- sono prodotte come zimogeni

**2-6** Un(a) \_\_\_\_\_ è una forma inattiva di un enzima coinvolto nella cascata di reazioni enzimatiche durante l'attivazione del complemento.

- regolatore dell'attivazione del complemento
- convertasi
- modulo delle proteine di controllo del complemento
- zimogeno
- opsonina

**2-7** Quale dei seguenti non è un effetto dovuto all'attivazione del complemento?

- Chemiotassi
- Opsonizzazione
- Vasocostrizione
- Proteolisi
- Permeabilizzazione delle membrane

**2-8** Tutte le seguenti proteine sono coinvolte nella via alternativa di attivazione del complemento, eccetto \_\_\_\_\_.

- fattore B
- fattore D
- fattore P (properdina)
- C4
- C5

**2-9** Associa ciascun termine nella Colonna A con la rispettiva descrizione nella Colonna B.

Colonna A	Colonna B
a. Attivazione della via classica del complemento	1. Attivata dalla proteina C reattiva o da un anticorpo
b. C3b <sub>2</sub> Bb	2. Produce C5a e C5b
c. C3	3. Contiene un legame tioestereo che è suscettibile ad un attacco nucleofilo
d. Properdina	4. Protegge C3bBb dalla degradazione mediata dalle proteasi
e. Anafilotossine	5. Inducono risposte infiammatorie locali e sistemiche

**2-10** Il ruolo principale delle proteine di controllo del complemento che operano nelle prime fasi dell'attivazione del complemento è:

- regolare l'espressione delle proteine del complemento
- garantire che i componenti del complesso di attacco alla membrana si assemblino nella corretta sequenza
- facilitare la secrezione di proteine del complemento nella localizzazione extracellulare
- stabilizzare le proteine del complemento, prolungando quindi la loro emivita nel siero
- garantire che C3b sia depositato sulle superfici appropriate

**2-11** Quale dei seguenti fattori non è un esempio di proteina di controllo del complemento?

- Fattore accelerante la degradazione (DAF)
- Fattore H
- Fattore B
- Proteina cofattore di membrana (MCP)
- Fattore P (properdina)
- Fattore I





Peter Parham

# Il Sistema Immunitario

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

» Espandi le tue risorse

» con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



[www.edises.it](http://www.edises.it)



€ 58,00

