

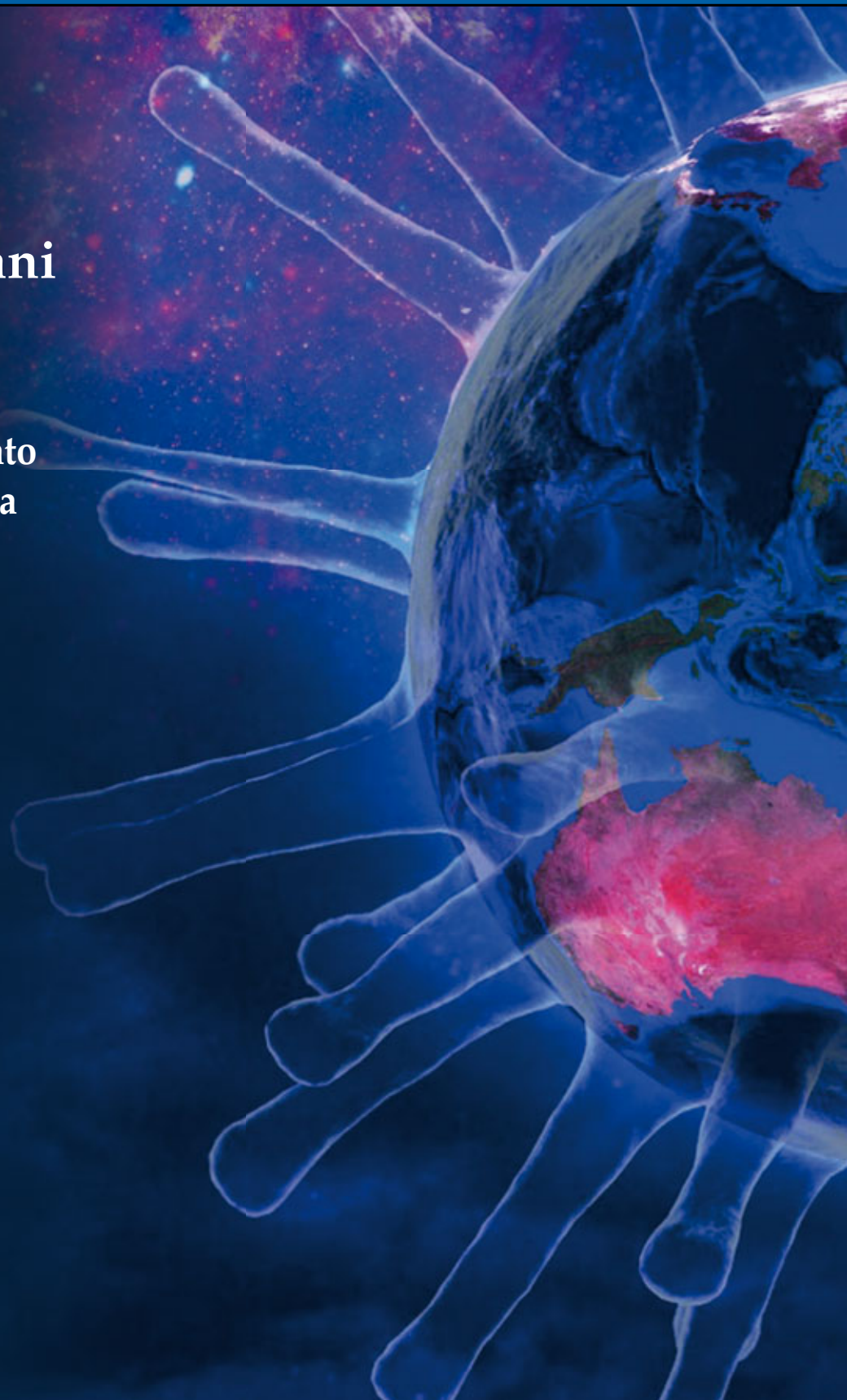
IMMUNOLOGIA e IMMUNOPATOLOGIA

*Edizione digitale
a cura di*

Umberto Dianzani
Carlo E. M. Pucillo

Francesco Annunziato
Andrea Cossarizza
Ennio Carbone
Umberto Dianzani
Francesco Dieli
Guido Ferlazzo
Francesca Granucci
Massimo Locati
Fabrizio Mainiero
Giuseppe Matarese
Ferdinando Nicoletti
Francesco Novelli
Carlo E.M. Pucillo

edi-ermes



IMMUNOLOGIA e IMMUNOPATOLOGIA

1 INTRODUZIONE ALL'IMMUNOLOGIA

Prima sezione

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

2 IMMUNITÀ INNATA

3 CITOCHINE

4 INFIAMMAZIONE ACUTA

5 SISTEMA DEL COMPLEMENTO

6 RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA

7 IMMUNOGLOBULINE

8 MATURAZIONE MIDOLLARE DEI LINFOCITI B

9 COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ

10 MATURAZIONE TIMICA DEI LINFOCITI T

Seconda sezione

FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

11 ATTIVAZIONE E FUNZIONE DEI LINFOCITI T E NATURAL KILLER

12 ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B

13 RISPOSTE IMMUNITARIE AD AGENTI INFETTIVI

14 IMMUNOTERAPIA

Terza sezione

IMMUNOPATOLOGIA

15 TOLLERANZA IMMUNOLOGICA PERIFERICA

16 REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI PRIMO TIPO

17 REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI SECONDO, TERZO E QUARTO TIPO

18 MALATTIE AUTOIMMUNI

19 IMMUNOLOGIA DEI TRAPIANTI

20 IMMUNOSOPPRESSORI

21 IMMUNOLOGIA DEI TUMORI

22 IMMUNODEFICIENZE

Quarta sezione

APPROFONDIMENTI

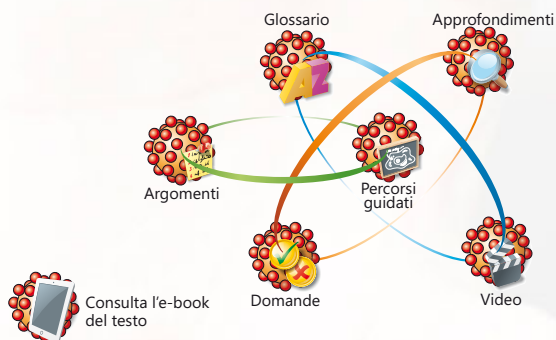
23 COVID-19 E RISPOSTA IMMUNITARIA A SARS-CoV2

24 INTERAZIONI TRA SISTEMA IMMUNITARIO E ALTRI SISTEMI DELL'ORGANISMO

GLOSSARIO

APPENDICE - MOLECOLE CD (*Cluster of Differentiation*)

VIRTUAL CAMPUS



IMMUNOLOGIA E IMMUNO- PATOLOGIA

QUATTRO OPERAZIONI PER ACCEDERE AI CONTENUTI DIGITALI

- 1 COLLEGATI** Collegarsi al sito indicato sull'etichetta che riporta il codice di accesso
- 2 REGISTRATI** Registrarsi (solo la prima volta) per ricevere username e password
- 3 ACCEDI** Inserire username e password per accedere ai contenuti riservati
- 4 DIGITA IL CODICE** Digitare il codice personale di accesso posizionato sotto la protezione dell'etichetta applicata su questa pagina

Dopo il primo accesso i contenuti digitali saranno disponibili nella pagina web inserendo username e password.

L'accesso online prevede l'accettazione della **licenza personale** limitata a un **singolo utilizzatore** per ciascun codice.

L'accesso è **permesso all'utente individuale** e non consente l'utilizzo di licenze di accesso per biblioteca o per istituzione.

La **condivisione di password e/o codice non è permessa** e qualsiasi tentativo di uso improprio del codice personale invaliderà lo stesso, rendendolo inutilizzabile. L'accesso non può essere condiviso e scadrà secondo le modalità temporali definite nel contratto di licenza di utilizzo che si sottoscrive al primo accesso.

Ulteriori dettagli potranno essere forniti all'atto dell'accettazione del contratto di licenza di utilizzo. L'impiego dei codici è soggetto all'accettazione delle condizioni d'uso. Non sarà accettata la resa di un testo che presenti la manomissione della protezione del codice.

Requisiti hardware e software:

personal computer con sistema operativo Windows, Macintosh o Linux
browser internet di ultima generazione quali: Internet Explorer (a partire dalla versione 9), Firefox, Chrome ecc.; connessione Internet.

Help desk tecnico: disponibile all'indirizzo di posta elettronica: tutortecnico@eenet.it

Rimuovere la protezione grattando
con una moneta
o un oggetto simile

**Per accedere all'area digitale
Virtual Campus
seguire le istruzioni alla pagina
<http://dginfo.digibook24.it>**

IMMUNOLOGIA
e
IMMUNOPATOLOGIA

IMMUNOLOGIA e IMMUNOPATOLOGIA

a cura di

**Umberto Dianzani
Carlo Ennio Michele Pucillo**

Francesco Annunziato
Andrea Cossarizza
Ennio Carbone
Umberto Dianzani
Francesco Dieli
Guido Ferlazzo
Francesca Granucci
Massimo Locati
Fabrizio Mainiero
Giuseppe Matarese
Ferdinando Nicoletti
Francesco Novelli
Carlo Ennio Michele Pucillo

edi-ermes

Immunologia e Immunopatologia • Prima edizione
a cura di Umberto Dianzani e Carlo Ennio Michele Pucillo

Hanno collaborato: Francesco Annunziato, Andrea Cossarizza, Ennio Carbone, Umberto Dianzani, Francesco Dieli, Guido Ferlazzo, Francesca Granucci, Massimo Locati, Fabrizio Mainiero, Giuseppe Matarese, Ferdinando Nicoletti, Francesco Novelli, Carlo Ennio Michele Pucillo

Copyright © 2022 Edi.Ermes s.r.l. - Milano

ISBN 978-88-7051-786-6 - Edizione a stampa

ISBN 978-88-7051-787-3 - Edizione digitale

Tutti i diritti letterari e artistici sono riservati. I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

L'Editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La riproduzione a mezzo fotocopia degli esemplari esistenti nelle biblioteche di tali opere è pertanto consentita, senza limiti quantitativi.
Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'Editore, una successiva edizione, le opere presenti in catalogo di altri Editori o le opere antologiche.

Un libro è il prodotto finale di una serie molto articolata di operazioni che esige numerose verifiche sui testi e sulle immagini.
È quasi impossibile pubblicare un volume senza errori.
Saremo grati a quanti, avendone riscontrato la presenza, vorranno comunicarceli.
Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo volume vogliate utilizzare il seguente indirizzo:
Relazioni esterne - Edi.Ermes srl - viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
e-mail: redazione@eenet.it

L'Editore è a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare, nonché per eventuali involontarie omissioni e inesattezze nella citazione delle fonti o dei brani riprodotti nel presente volume.

Disegni di Andrea Rossi Raccagni/Archivio Edi.Ermes

Stampato nel mese di aprile 2022 da Aziende Grafiche Printing - Peschiera Borromeo (MI)
per conto di Edi.Ermes - viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
<http://www.ediermes.it>

PREFAZIONE

Il testo *Immunologia e Immunopatologia* ha coinvolto numerosi esperti in vari campi dell'immunologia, i quali non si sono limitati a trattare le aree di loro stretta competenza, ma hanno contribuito con un lavoro corale e collaborativo alla strutturazione, ideazione e armonizzazione dell'intera opera.

Obiettivo principale del lavoro è quello di spiegare l'immunologia in un momento storico in cui si vedono le incredibili ricadute pratiche dell'enorme mole di conoscenze immunologiche accumulate nell'ultima parte del secolo scorso, affiancate dagli enormi progressi tecnologici fatti dalla biologia molecolare.

Questi progressi stanno permettendo di sviluppare farmaci biotecnologici in grado di interferire con lo sviluppo delle patologie immunomediatae e farmaci immunomodulatori che hanno aperto una nuova prospettiva nella terapia delle malattie neoplastiche.

Il testo dà quindi pari spazio all'immunologia di base e all'immunopatologia passando dagli affascinanti meccanismi biologici della risposta immunitaria alle entusiasmanti applicazioni pratiche date dalla possibilità di poter modulare questi meccanismi con farmaci biotecnologici mirati.

Questo approccio costituisce il dovuto riconoscimento dell'importanza che l'immunopatologia e l'immunoterapia hanno ormai acquisito in medicina, andando a interessare non solo i classici ambiti delle immunodeficienze, ipersensibilità, malattie autoimmuni e trapianti, ma anche terreni in cui solo recentemente è emerso il ruolo immunopatologico del sistema immunitario, quali la sindrome metabolica, le malattie degenerative e lo stesso invecchiamento. In questo campo, particolare attenzione è dedicata a quelle funzioni non strettamente difensive che il sistema immunitario svolge attraverso l'interazione con i sistemi nervoso, endocrino, metabolico, osseo e gastroenterico e alla reciproca influenza tra sistema immunitario e microbiota, che sta rivoluzionando molti aspetti della medicina.

Nel testo si è dato risalto agli interventi di immunomodulazione della risposta immunitaria, che coinvolgono sia i trattamenti vaccinali classici e di nuova generazione, inclusi i vaccini ad acidi nucleici e quelli tollerogenici, sia le nuove terapie immunostimolanti recentemente introdotte per il trattamento delle patologie neoplastiche, sia quelle immunosoppressive che intervengono con un approccio di terapia molecolare mirata su specifici sistemi molecolari della risposta immunitaria.

Il testo si conclude con un capitolo dedicato al COVID-19, una pandemia che ha colpito gravemente l'umanità con un impatto paragonabile alle gravi pandemie cui l'uomo si era abituato nei secoli passati. Proprio l'osservazione delle nefaste pandemie dell'antichità ha suggerito l'esistenza dell'immunità e ha portato allo sviluppo dei vaccini. L'enorme mole di conoscenze immunologiche sviluppate nell'ultimo secolo hanno, quindi, permesso di affrontare questa nuova pandemia con una rapidità senza precedenti permettendo di sviluppare in pochi mesi vaccini efficaci che hanno grandemente attenuato i danni sulla popolazione umana.

L'opera si avvale di una ricca iconografia e della evidenziazione di concetti chiave attraverso riassunti delle sezioni principali e brevi approfondimenti clinici che richiamano l'importanza di alcuni aspetti dell'immunologia di base per la medicina.

Domande di autovalutazione e una bibliografia essenziale completano ciascun capitolo.

Il testo è rivolto principalmente agli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia e dei corsi di laurea in Biotecnologie o in Biologia a indirizzo biomedico.

È con tristezza che dobbiamo ricordare il contributo dato all'opera dall'amico Ennio Carbone, che ha collaborato pienamente e con entusiasmo alla prima stesura, ma è venuto a mancare prima dell'uscita delle prime bozze. Lo ricordiamo con stima e affetto, senza di lui quest'opera non sarebbe la stessa.

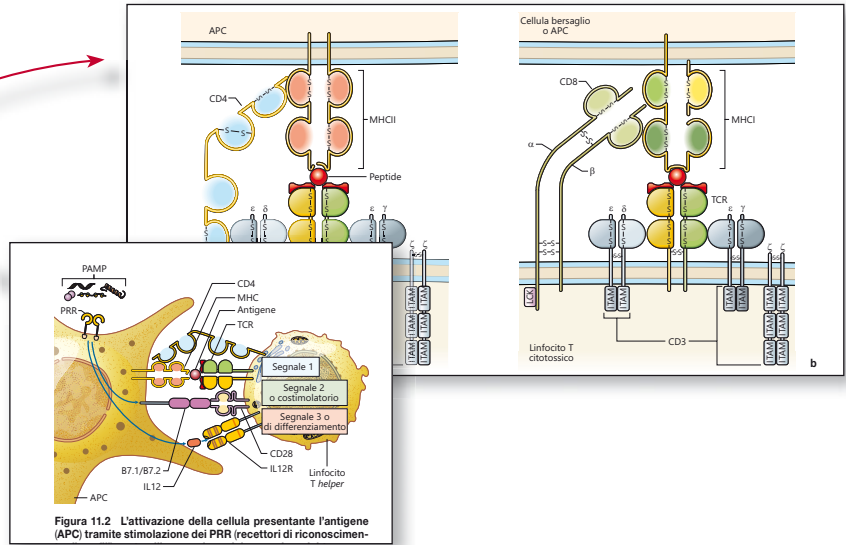
Umberto Dianzani
Carlo Ennio Michele Pucillo

Organizzazione dell'opera

Il testo affronta i temi dell'immunologia e dell'immunopatologia in modo chiaro, semplice ed esaustivo, oltre che accattivante dal punto di vista grafico. Molti sono gli elementi di supporto offerti, tra cui la ricca iconografia, gli approfondimenti, i concetti chiave, gli esercizi e il glossario.

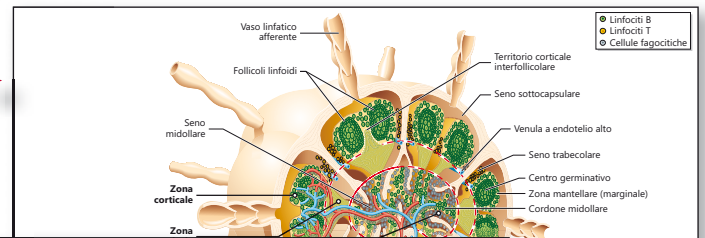
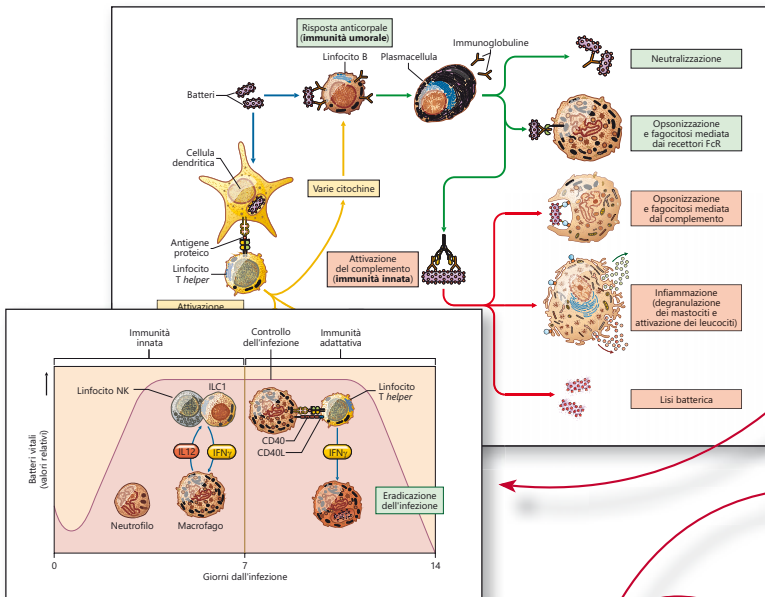
Illustrazioni

Le strutture e i meccanismi d'azione delle molecole coinvolte nel sistema immunitario sono ampiamente illustrati con un utilizzo coerente dei simboli proposti per rappresentarli, così da facilitare lo studente nella comprensione degli aspetti morfofunzionali anche più complessi.



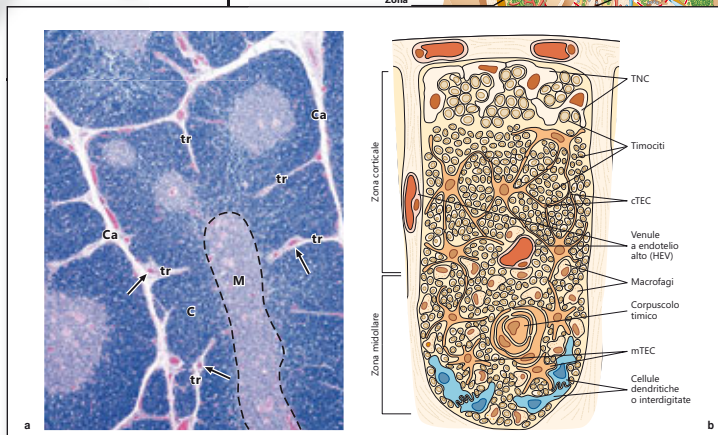
Schema, flowchart e grafici

L'ampio apparato iconografico arricchisce il testo e aiuta lo studente grazie un apprendimento di tipo visivo.



Morfologia macroscopica e microscopica

Le immagini di microscopia e le precise illustrazioni anatomiche e istologiche dimostrano allo studente l'aspetto fisiologico e patologico dei tessuti e degli organi del sistema immunitario.



Riquadri di approfondimento

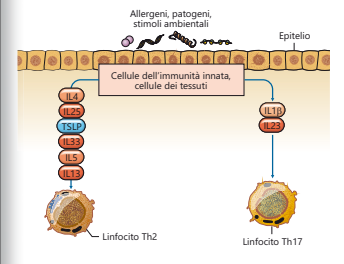
Gli inserti di clinica e gli approfondimenti, segnalati da specifiche icone, analizzano in dettaglio aspetti specifici legati alla fisiopatologia del sistema immunitario.

Si verifica con allergeni penetrati in circolo, come in seguito alla puntura di una vespa (in questo caso l'allergene è la sua fosfolipasi A2) o a iniezioni di penicillina (un aptene che diventa allergene). L'allergene, entrato in circolo,



Asma e dermatite atopica

In alcuni casi la reazione allergica può rappresentare la fase iniziale che innesca una risposta infiammatoria più complessa che può svincolarsi dai tipici meccanismi dell'ipersensibilità di primo tipo e anche dall'esposizione all'allergene. Ne sono un esempio l'asma e la dermatite atopica. L'asma è una reazione cronica di ipersensibilità che, pur partendo da una reazione di primo tipo, evolve spesso in una reazione infiammatoria cronica della tonaca mucosa bronchiale indipendente dall'esposizione all'allergene, che rappresenta la fase tardiva di un'allergia respiratoria. Infatti, nell'asma vengono reclutati un gran numero di eosinofili, grazie a citochine come IL5 e chemochine come l'eotassina prodotte dai linfociti Th2, che liberano, nella tonaca mucosa bronchiale, sostanze tossiche normalmente destinate a debellare i parassiti, come, per esempio, MBP. Si ha così un danneggiamento della tonaca mucosa bronchiale che viene sostituita con tessuto fibrotico, per cui diminuisce la superficie respiratoria con costizione dei bronchioli respiratori e accumulo di muco (spirali di Curschmann) (Fig. 16.12). Recentemente è stata descritta una nuova forma di **asma resistente agli steroidi**, mediata da linfociti Th17 che producono IL17 e reclutano neutrofili a livello polmonare (Fig. 16.13).



RUOLO DEL LATTE MATERNO NELLA PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

Il latte materno è importante per le sue proprietà nutrizionali e immunitarie (immunizzazione passiva del neonato), ma anche per la sua capacità di sopprimere le allergie. Il latte materno umano contiene antigeni dietetici e ambientali liberi, IgA, fattori tollerogenici (come IL10, TGFβ), lattoferrina e antiossidanti, fattori di crescita intestinale (come cortisolo, tiroxina, fattore di crescita epidermico EGF) e fattori che influenzano il microbiota (oligosaccaridi, gliconjugati e caseina). Questi fattori possono essere trasferiti al bambino durante l'allattamento (Fig. a). Modelli murini hanno dimostrato che gli allergeni possono essere trasmessi al neonato sia nella loro forma libera da una madre non allergica sia come immunocomplessi (antigene-IgG) da una madre allergica. Il loro trasferimento attraverso la barriera intestinale del neonato richiede la presenza del recettore Fc neonatale (FcRn). Una volta nella tonaca mucosa intestinale, gli immunocomplessi vengono catturati dalle cellule dendritiche che attivano i linfociti T regolatori; questi esplicano un'azione soppressiva sui processi che porterebbero all'instaurarsi dell'allergia a quegli allergeni (Fig. b).

Figura a Latte materno. Durante l'allattamento, antigeni dietetici e ambientali liberi, IgA, fattori tollerogenici, fattori di crescita intestinale e fattori che influenzano il microbiota sono trasferiti dalla madre al bambino.

Figura b Azione tollerogena del latte materno dimostrata nei modelli murini. IgG, immunoglobulina di classe G; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TCR, recettore del linfocito T.

bilità di incrementare questi effetti anti leucemia minimizzando il rischio di GVHD (Cap. 19). Per gli immunologi la sfida è capire perché queste proteine mutate non attivino *in vivo* i linfociti T citotossici nei pazienti in cui i tumori si sviluppano. Questi antigeni sono bersagli eccellenti per l'immunoterapia, in quanto offrono il doppio vantaggio di essere esclusivamente espressi nel tumore e di svolgere un ruolo causale nell'oncogenesi e, quindi, di essere presenti in tutte le cellule leucemiche.

21.2 RIGETTO DEL TUMORE

Il tumore può indurre una risposta immunitaria che tenta di eliminare le cellule neoplastiche utilizzando soprattutto i meccanismi dell'immunità cellulo-mediata che coinvolge **linfociti T citotossici CTL**, **linfociti T helper** proinfiammatori Th1 e **linfociti NK**.

21.2.1 LINFOCITI T CITOTOSSICI

Insieme ad altre popolazioni linfocitarie presenti nel tessuto neoplastico, i **CTL** costituiscono i cosiddetti **linfociti infiltranti il tumore**, la cui presenza è associata a prognosi favorevole. Nella risposta antitumorale, i CTL svolgono un ruolo principale tramite il riconoscimento delle cellule neoplastiche esprimenti molecole MHC di classe I che presentano i peptidi derivanti da antigeni tumorali; questo riconoscimento porta alla produzione di molecole citotossiche, quali perforina, granzima B, linfotossina e FASL.

La risposta antitumorale è mediata principalmente dalla popolazione di linfociti T citotossici (*Cytotoxic T Lymphocytes*). La loro capacità nel controllo e nell'eliminazione del tumore è stata dimostrata con modelli animali e nell'infusione di CTL tumorali in soggetti che osservano una regressione del tumore impiantato. Il meccanismo

14.1 VACCINAZIONE

Le **vaccinazioni classiche** hanno l'obiettivo di prevenire lo sviluppo di una data malattia infettiva. Attualmente, sono in corso studi volti a sviluppare anche **vaccini con azione terapeutica**.

La **vaccinazione** consiste nel trattare individui sani con antigeni di agenti infettivi somministrati in una forma che

Concetti chiave

All'inizio di ciascun paragrafo sono riassunti i contenuti più importanti, consentendo, in fase di prima lettura, di individuare con immediatezza l'argomento affrontato e, in fase di ripasso, di richiamare rapidamente le nozioni specifiche.

Esercizi

A fine capitolo il testo propone alcune domande di autovalutazione con le relative soluzioni, utili a verificare il livello di comprensione e apprendimento della materia.



ESERCIZI

- Quale delle seguenti affermazioni relative al sistema maggiore di istocompatibilità è falsa?
 - È polimerico
 - È poligenico
 - Viene trasmesso in maniera autosomica recessiva
 - Mappa sul cromosoma 6
 - Gli aptotipi MHC vengono ereditati in maniera codominante
- Quale delle seguenti affermazioni relative alla molecola CD1 è falsa?
 - Presenta una tasca idrofobica in grado di presentare antigeni lipidici
 - Nell'uomo è codominante
 - Alcune isoforme sono ereditate in maniera codominante
 - È un marker di attivazione
 - È riconosciuto da un recettore di tipo I

SOLUZIONI

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. c | 3. b | 5. e | 7. c | 9. d |
| 2. a | 4. d | 6. d | 8. e | 10. b |

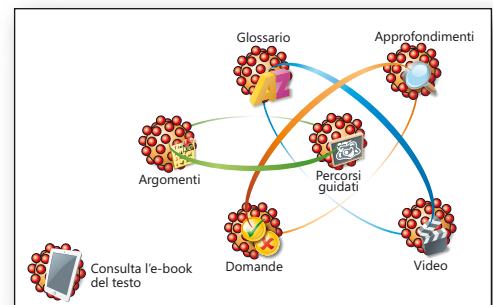
Virtual Campus



Il volume è arricchito da una piattaforma *online* (Virtual Campus), accessibile attraverso il codice riportato nel frontespizio. Fra le risorse disponibili in quest'area virtuale vi sono un ricco **glossario**, **domande di autovalutazione** e **lezioni online**, che consentono un approccio visivo e coinvolgente agli argomenti di studio.

Il codice abilita anche il **download** della versione digitale del libro. Le istruzioni sono disponibili nella piattaforma.

Sia l'accesso alla piattaforma sia la consultazione del libro digitale sono disponibili per un periodo di tempo limitato a partire dalla registrazione del codice.



Hanno collaborato all'opera

Francesco Annunziato

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi, Firenze

Andrea Cossarizza

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Materno-Infantili e dell'Adulto,
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Ennio Carbone†

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi Magna Grecia, Catanzaro

Umberto Dianzani

Dipartimento di Scienze della Salute, Scuola di Medicina,
Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro",
Novara

Francesco Dieli

Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze
e Diagnostica Avanzata,
Università degli Studi, Palermo

Guido Ferlazzo

Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto
e dell'età evolutiva Gaetano Barresi,
Università degli Studi, Messina

Francesca Granucci

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze,
Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Massimo Locati

Dipartimento di Biotecnologie Mediche
e Medicina Traslazionale,
Università degli Studi, Milano

Fabrizio Mainiero

Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Facoltà di Medicina e Odontoiatria,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Giuseppe Matarese

Dipartimento di Medicina Molecolare
e Biotecnologie mediche,
Università degli Studi Federico II, Napoli

Ferdinando Nicoletti

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Biotecnologiche,
Università degli Studi, Catania


Francesco Novelli

Dipartimento di Biotecnologie Molecolari
e Scienze per la Salute,
Università degli Studi di Torino.





Carlo Ennio Michele Pucillo



Dipartimento di Area Medica,
Università degli Studi, Udine




INDICE



1	INTRODUZIONE ALL'IMMUNOLOGIA ..	1		
	1.1 Storia dell'immunologia moderna	1		
	.1 L'immunologia diventa scienza	1		
	.2 Immunità cellulo-mediata e immunità umorale	2		
	.3 I primi anni del Novecento e le basi dell'immunologia moderna	5		
	.4 La diversità anticorpale e la scoperta delle sue basi	5		
	.5 Il ruolo dei linfociti T	6		
	.6 L'immunologia rivoluziona la medicina	7		
	1.2 Panoramica sul funzionamento del sistema immunitario	7		
	.1 Immunità innata o naturale o aspecifica	8		
	.2 Immunità adattativa o acquisita o specifica ..	9		
	Linfociti B	11		
	Linfociti T	11		
	1.3 Immunopatologia	13		
	.1 Risposte immunitarie esagerate	13		
	.2 Risposte immunitarie insufficienti	14		
	 Esercizi	14		
	Soluzioni	14		

Prima sezione ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO


2	IMMUNITÀ INNATA	17	3	CITOCINE	33
	2.1 Meccanismi immunitari innati non inducibili	18		3.1 Azione delle citochine	33
	2.2 Meccanismi immunitari innati inducibili	19		3.2 Recettori citochinici	35
	.1 Meccanismi umorali	19		.1 Recettori dell'emopoietina o di tipo I	35
	.2 Meccanismi cellulari	19		.2 Recettori di tipo II	36
	Risposta immunitaria	21		.3 Altri recettori citochinici	37
	2.3 Recettori cellulari dell'immunità innata inducibile	22		.4 Meccanismi decoy	37
	.1 Recettori di riconoscimento di profili extracellulari	23		3.3 Tipi di citochine	38
	Recettori PRR di membrana che segnalano un'infezione	23		.1 Interleuchina 1	38
	SCAvenger Receptor	23		.2 Fattori di necrosi tumorale	39
	Recettori PRR secreti	23		Fattore di necrosi tumorale α	39
	.2 Localizzazione dei recettori di riconoscimento di profili	25		Fattore di necrosi tumorale β	40
	.3 Toll-Like Receptor	26		.3 Interferoni	40
	TLR extra- e intracellulari	26		Interferoni di tipo I	40
	Vie di trasduzione dei TLR	28		Interferoni di tipo II	41
	 Attivazione di NF κ B mediata dal lipopolisaccaride	29		Via di trasduzione	41
	Trained immunity	29		.4 Interleuchina 17	41
	.4 Recettori di tipo NOD	29		.5 Interleuchina 10	41
	Lecture consigliate	30		.6 Fattore di crescita trasformante β	41
	 Esercizi	31		.7 Chemochine	42
	Soluzioni	31		Lecture consigliate	44
				 Esercizi	45
				Soluzioni	45
			4	INFIAMMAZIONE ACUTA	47
				 Il processo infiammatorio dal punto di vista evolutivistico	47



4.1	Eziologia dell'infiammazione acuta	48
4.2	Innesco della reazione infiammatoria	48
.1	Macrofagi	48
.2	Mastociti	48
.3	Linfociti $T\gamma\delta$	49
.4	Cellule linfoidi innate	50
.5	Linfociti T invariati associati alle mucose	50
.6	Induzione dell'infiammazione acuta	50
4.3	Angioflogosi	51
.1	Formazione dell'essudato	51
	<i>Trasudato</i>	52
.2	Attivazione dell'endotelio	53
.3	Diapedesi granulocitaria:	
	caratteristiche molecolari	54
	Rotolamento	54
	Attivazione delle integrine e arresto	55
	Extravasazione	55
4.4	Granulociti neutrofili e infiammazione	56
.1	Fagocitosi	56
4.5	Fattori solubili e regolazione del processo infiammatorio	58
.1	Fattori solubili di derivazione granulocitaria	58
.2	Fattori solubili di derivazione epatica	59
4.6	Macrofagi e meccanismi di spegnimento della risposta infiammatoria	60
	Lecture consigliate	62
	Esercizi	63
	Soluzioni	63
5	SISTEMA DEL COMPLEMENTO	65
5.1	Proteine del complemento	66
.1	Concentrazione e sintesi	67
5.2	Attivazione del complemento	67
.1	Via classica	67
.2	Via lectinica	70
.3	Via alternativa	71
.4	Circuito di amplificazione del complemento	72
.5	Altre vie d'attivazione del complemento	73
5.3	Funzioni del complemento	74
.1	Opsonizzazione	75
	Recettore CR1	76
	Recettore CR2	76
	Recettore CR3	76
	Recettore CR4	76
	Recettore CRiG	76
	Meccanismo d'azione	77
.2	Funzione proinfiammatoria	77
.3	Clearance degli immunocomplessi	78
.4	Sostegno della risposta anticorpale	79
.5	Altre funzioni del complemento	80
5.4	Proteine di regolazione del complemento	80



	<i>Patologie dovute a deficit congeniti delle proteine complementari</i>	81
5.5	Immuno-evasione delle difese complementari	83
	<i>Il controllo terapeutico del complemento</i>	84
.1	Inattivazione enzimatica di componenti del complemento	84
.2	Produzione di proteine che regolano il complemento	85
.3	Evasione del sistema del complemento per motivi spaziali o sterici	86
	Lecture consigliate	86
	Esercizi	87
	Soluzioni	87

6	RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA	89
6.1	Caratteristiche dell'immunità adattativa	89
	<i>Cenni sull'evoluzione del sistema immunitario</i>	90
.1	Specificità	90
.2	Discriminazione fine tra self e non self	90
.3	Memoria immunologica	90
6.2	Linfociti B e T	91
6.3	Antigeni e discriminazione tra self e non self	93
.1	Epitopi	94
.2	Fattori che influenzano l'immunogenicità	95
	Caratteristiche intrinseche	95
	Caratteristiche estrinseche	96
6.4	Cross-reattività	98
6.5	Risposta primaria e secondaria	98
6.6	Anatomia funzionale del sistema immunitario: organi e tessuti linfoidi	99
.1	Linfonodi	100
.2	Milza	101
.3	Tessuto linfoide associato alle mucose	102
6.7	Ricircolo e homing dei linfociti	103
	Lecture consigliate	104
	Esercizi	105
	Soluzioni	105

7	IMMUNOGLOBULINE	107
7.1	Struttura generale delle immunoglobuline	108
.1	Domini immunoglobulinici	111
.2	Caratteristiche antigeniche delle immunoglobuline	113
7.2	Isotipi anticorpali	113
.1	Immunoglobuline M	115
.2	Immunoglobuline D	117
.3	Immunoglobuline G	118
.4	Immunoglobuline A	118
.5	Immunoglobuline E	120


7.3	Funzioni effettrici delle immunoglobuline	120
1	Effetti diretti	121
	Neutralizzazione	121
	Agglutinazione	121
2	Effetti indiretti dipendenti da cellule	122
	Recettori per le immunoglobuline G	122
	Recettori per le immunoglobuline E	124
	Recettori per le immunoglobuline A ed M	124
3	Effetti indiretti dipendenti da fattori solubili	124
7.4	Reazione antigene-immunoglobulina	125
1	Cross-reattività delle immunoglobuline	126
2	Immunocomplessi	127
7.5	Anticorpi policlonali e monoclonali	128
	Lettere consigliate	130
	 Esercizi	131
	Soluzioni	131

8	MATURAZIONE MIDOLLARE DEI LINFOCITI B	133
8.1	Differenziamento dei linfociti B	133
8.2	Riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline	134
	 Southern blot	135
1	Organizzazione dei geni delle immunoglobuline nella linea germinale	135
	Locus genico per la catena pesante	136
	Locus genico per la catena leggera κ	137
	Locus genico per la catena leggera λ	137
2	Tappe del riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline	137
3	Meccanismo del riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline	139
4	Enzimi coinvolti nel riarrangiamento	140
8.3	Generazione del repertorio anticorpale	142
1	Diversità combinatoriale	143
2	Diversità giunzionale	143
8.4	Differenziamento dei linfociti B negli organi linfoidi primari	144
1	Differenziamento dei linfociti B nel fegato fetale	144
2	Differenziamento dei linfociti B nel midollo osseo	144
	Linfociti proB	144
	Linfociti preB	145
	Linfociti B immaturi	146
	Linfociti B transizionali	148
	Linfociti B maturi naive	148
	Lettere consigliate	149
	 Esercizi	150
	Soluzioni	150




9	COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ	151
9.1	Evoluzione, scoperta e classi di molecole MHC	151
1	Molecole MHC di classe I e via citosolica di presentazione dell'antigene	154
	Struttura delle molecole MHC di classe I	154
	Ruolo dell'immunoproteasoma	154
	Ruolo del trasportatore TAP	156
	Maturazione delle molecole MHC di classe I e caricamento dell'antigene	156
	Espressione in membrana e riconoscimento delle molecole MHC di classe I	157
2	Molecole MHC di classe II e via endocitica di presentazione dell'antigene	157
	Struttura delle molecole MHC di classe II	157
	Trasporto ed espressione in membrana delle molecole MHC di classe II	158
3	Confronto strutturale delle molecole MHC di classe I e II	159
9.2	Funzioni delle molecole MHC	160
1	Cellule presentanti l'antigene	161
	 Cellule dendritiche	161
	Cross-presentazione dell'antigene	162
9.3	Genetica delle molecole MHC	163
9.4	Molecole MHC di classe I non classiche	166
1	Inibitori dei linfociti Natural Killer	166
	Molecole HLA-E	167
	Molecole HLA-G	167
	Molecole HLA-F	167
2	Molecole MIC	167
3	Molecole CD1	168
4	Molecole MR1	170
	Lettere consigliate	171
	 Esercizi	172
	Soluzioni	172

10	MATURAZIONE TIMICA DEI LINFOCITI T	173
10.1	Recettore dei linfociti T	173
1	Struttura dei recettori dei linfociti T	173
2	Organizzazione e riarrangiamento dei geni dei recettori dei linfociti T	176
10.2	Maturazione dei linfociti T	178
1	Morfologia microscopica del timo	179
2	Espressione dei recettori dei linfociti T	180
	Riarrangiamento della catena β	181
	Riarrangiamento della catena α	182
	Maturazione dei linfociti $Ty\delta$	182
3	Selezione positiva	183
4	Selezione negativa	184
	Ruolo delle cellule epiteliali timiche della zona midollare	184


Sviluppo di linfociti T regolatori naturali ..	185
.5 Modello dell'affinità nella selezione timica	186


Lecture consigliate	187
 Esercizi	188
Soluzioni	188




Seconda sezione FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

11 ATTIVAZIONE E FUNZIONE DEI LINFOCITI T E NATURAL KILLER.	191
11.1 Segnali necessari per l'attivazione dei linfociti T	191
11.2 Meccanismi di attivazione e trasduzione del segnale	193
.1 Via di trasduzione del calcio	194
.2 Vie di trasduzione attivate dal diacilglicerolo	195
Proteinchinasi C e attivazione di NFkB.	196
Via di trasduzione di RAS	196
.3 CD28 e costimolazione	197
11.3 Recettori inibitori	198
11.4 Linfociti T helper	199
.1 Linfociti T helper 1	200
Differenziamento	200
Funzioni	200
.2 Linfociti T helper 2	201
Differenziamento	201
Funzioni	201
.3 Linfociti T helper 17	202
.4 Altri tipi di linfociti T helper	202
11.5 Linfociti T citotossici	203
 <i>Linfociti Tγ</i>	204
11.6 Linfociti Natural Killer	205
.1 Riconoscimento del bersaglio da parte dei linfociti Natural Killer	206
.2 Recettori dei linfociti Natural Killer	207
Recettori di tipo immunoglobulinico KIR .	208
Recettori di tipo lectinico KLR	208
Recettori della citotossicità naturale NCR .	209
.3 Repertorio dei linfociti Natural Killer	209
11.7 Alloreattività	209
 <i>Interazioni tra linfociti Natural Killer e cellule dendritiche</i>	210
11.8 Superantigeni	212
11.9 Memoria dei linfociti T	213
Lecture consigliate	213
 Esercizi	214
Soluzioni	214


12 ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B	215
12.1 Linfociti B follicolari	216
.1 Attivazione	216
Interazione tra linfociti T e linfociti B.	216







Segnali di attivazione dei linfociti B.	219
.2 Differenziamento dei linfociti B attivati	220
Plasmacellule	220
Memoria dei linfociti B	222
12.2 Linfociti B1	226
12.3 Linfociti B della zona marginale	227
Lecture consigliate	227
 Esercizi	228
Soluzioni	228

13 RISPOSTE IMMUNITARIE AD AGENTI INFETTIVI	229
13.1 Caratteristiche generali della risposta immunitaria ai microrganismi ..	229
13.2 Risposta immunitaria ai batteri extracellulari	230
.1 Risposta immunitaria innata ai batteri extracellulari	231
Attivazione del complemento	231
Attivazione di fagociti e infiammazione ...	231
Ruolo delle cellule linfoidi innate	232
.2 Risposta immunitaria adattativa ai batteri extracellulari	232
 <i>Ruolo della milza nella protezione dalle infezioni batteriche</i>	232
.3 Effetti dannosi della risposta immunitaria ai batteri extracellulari	232
.4 Evasione della risposta immunitaria da parte dei batteri extracellulari	233
13.3 Risposta immunitaria ai batteri intracellulari	234
.1 Risposta immunitaria innata ai batteri intracellulari	234
.2 Risposta immunitaria adattativa ai batteri intracellulari	235
.3 Effetti dannosi della risposta immunitaria ai batteri intracellulari	235
.4 Evasione della risposta immunitaria da parte dei batteri intracellulari	236
13.4 Risposta immunitaria ai funghi	236
.1 Risposta immunitaria innata ai funghi ...	237
.2 Risposta immunitaria adattativa ai funghi.	237
13.5 Risposta immunitaria ai virus	238
.1 Risposta immunitaria innata ai virus	238

Ruolo degli interferoni di tipo I	238	Riduzione dell'immunogenicità	244
Ruolo dei linfociti Natural Killer	238	Inibizione delle risposte immunitarie	244
.2 Risposta immunitaria adattativa ai virus	239	Letture consigliate	244
Immunità umorale	239	 Esercizi	245
Immunità cellulo-mediata	240	Soluzioni	245
.3 Effetti dannosi della risposta immunitaria ai virus	240		
.4 Evasione della risposta immunitaria da parte dei virus	240	14 IMMUNOTERAPIA	247
Modificazione degli antigeni virali	240	14.1 Vaccinazione	247
Inibizione della presentazione degli antigeni	241	.1 Tipi di vaccini	249
Produzione di molecole inibitorie della risposta immunitaria	241	Vaccini inattivati	249
Esaurimento dei linfociti T citotossici	241	 <i>Adjuvanti</i>	250
Eliminazione o inattivazione delle cellule del sistema immunitario	241	Vaccini attenuati	250
13.6 Risposta immunitaria ai parassiti	241	 <i>Vaccini vivi attenuati: cenni storici</i>	251
.1 Risposta immunitaria innata ai parassiti	242	Vaccini costituiti da macromolecole purificate	251
.2 Risposta immunitaria adattativa ai parassiti	242	Vaccini costituiti da vettori microbici vivi ingegnerizzati	252
Protozoi e immunità cellulo-mediata	242	Vaccini a DNA o RNA	253
Protozoi e risposte anticorpali e citotossiche	242	Vaccini caricati in micro- o nanoparticelle	255
Difesa dalle infezioni elmintiche	242	Vaccini tollerogenici	255
.3 Effetti dannosi della risposta immunitaria ai parassiti	243	.2 Efficacia della vaccinazione	256
.4 Evasione della risposta immunitaria da parte dei parassiti	244	Tipo di risposta immunitaria indotta	256
		Immunità di gregge	257
		Tossicità	258
		14.2 Immunizzazione passiva	260
		Letture consigliate	261
		 Esercizi	262
		Soluzioni	262

Terza sezione IMMUNOPATOLOGIA

15 TOLLERANZA IMMUNOLOGICA PERIFERICA	265	.4 Molecole ad azione immunosoppressiva	273
15.1 Tolleranza linfocitaria nella periferia	266	.5 Organi immunologicamente privilegiati	274
.1 Carenza di segnali costimolatori	266	.6 Deviazione immunitaria	274
Delezione clonale	266	Letture consigliate	275
Anergia	267	 Esercizi	276
.2 Ruolo dei linfociti T regolatori	267	Soluzioni	276
15.2 Regolazione della risposta linfocitaria in periferia	268		
.1 Meccanismi intrinseci di spegnimento dei linfociti T effettori	268	16 REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI PRIMO TIPO	277
.2 Segnali coinibitori	268	16.1 Ipersensibilità di primo tipo	278
Azione di CTLA4	269	.1 Molecole coinvolte nelle reazioni allergiche	280
Azione di PDI	269	Allergeni	280
.3 Linfociti T regolatori	270	Immunoglobuline E	282
Linfociti T regolatori naturali derivanti dal timo	271	Recettori per le immunoglobuline E	282
Linfociti T regolatori indotti	272		


Componenti molecolari 	
degli allergeni	283
Ruolo fisiologico 	
delle immunoglobuline di classe E.....	283
Test per il riconoscimento 	
delle allergie	284
2. Cellule coinvolte nelle reazioni allergiche..	287
Mastociti.....	287
Ruoli fisiologici dei mastociti 	288
Basofili	288
Eosinofili	288
3. Manifestazioni cliniche	
delle reazioni allergiche	290
Via cutanea.....	290
Via respiratoria	290
Via alimentare.....	290
Via endovenosa	291
4. Predisposizione genetica e ambientale	
alle allergie	292
5. Approcci terapeutici alle allergie	293
 Ruolo del latte materno	
nella prevenzione delle allergie	295
Lecture consigliate	296
 Esercizi	297
Soluzioni.....	297

17 REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI SECONDO, TERZO E QUARTO TIPO

17.1 Ipersensibilità di secondo tipo	299
1. Esempi di ipersensibilità	
di secondo tipo.....	301
Emocitopenie da farmaci.....	301
Reazioni trasfusionali.....	301
Malattia emolitica del neonato	302
17.2 Ipersensibilità di terzo tipo	304
1. Ipersensibilità di terzo tipo localizzata	304
2. Ipersensibilità di terzo tipo sistemica	306
Malattia da siero	306
Glomerulonefrite postinfettiva	307
17.3 Ipersensibilità di quarto tipo	307
1. Reazioni di quarto tipo classiche	
granulomatose	309
Granuloma tubercolare.....	310
Granuloma lepromatoso.....	312
Sifiloma.....	312
Granuloma dell'istoplasmosi.....	314
Granuloma della malattia da graffio	
di gatto	314
2. Reazioni di quarto tipo classiche	
non granulomatose	314
3. Reazioni di quarto tipo da contatto	316
4. Celiachia	316




Lecture consigliate	317
 Esercizi	318
Soluzioni.....	318



18 MALATTIE AUTOIMMUNI

18.1 Mantenimento della tolleranza immunitaria	319
1. Tolleranza nei linfociti B	321
Tolleranza centrale	321
Tolleranza periferica.....	321
2. Tolleranza nei linfociti T	321
Tolleranza centrale	322
Tolleranza periferica.....	322
18.2 Malattie autoimmuni	323
18.3 Eziologia delle malattie autoimmuni	323
1. Fattori di predisposizione genetica.....	324
Genere	325
Alleli HLA.....	325
Malattie monogeniche	326
2. Fattori di predisposizione ambientale	327
3. Fattori scatenanti.....	328
Mimetismo molecolare	328
Effetto adiuvante	329
Liberazione di autoantigeni sequestrati.	329
Epitope spreading	330
18.4 Meccanismi patogenetici delle malattie autoimmuni	331
1. Malattie autoimmuni mediate	
da anticorpi anti tessuto.....	332
2. Malattie autoimmuni mediate	
da immunocomplessi	334
3. Malattie autoimmuni cellulo-mediate.....	335
Lecture consigliate	338
 Esercizi	339
Soluzioni.....	339

19 IMMUNOLOGIA DEI TRAPIANTI


19.1 Tipi di trapianto	341
19.2 Rigetto del trapianto e istocompatibilità	342
19.3 Trasfusioni di sangue e sistemi ABO ed Rh	342
19.4 Rigetto iperacuto	344
1. Meccanismi immunologici coinvolti	
nel rigetto iperacuto	346
19.5 Rigetto acuto e cronico	347
1. Ruolo dell'infiammazione	348
2. Meccanismi immunologici coinvolti	
nel rigetto acuto.....	349
Meccanismi diretto e indiretto	
di riconoscimento dell'alloantigene	350
Prevenzione del rigetto acuto	352
3. Meccanismi immunologici coinvolti	
nel rigetto cronico	352
4. Vantaggi del matching	354

19.6	Disponibilità di organi per i trapianti	355			
19.7	Istocompatibilità e organi trapiantati	356			
19.8	Trapianto di cellule staminali emopoietiche	357			
.1	Malattia del trapianto contro l'ospite	358			
.2	Importanza dell'istocompatibilità per HLA tra donatore e ricevente	360			
.3	Ruolo degli antigeni minori di istocompatibilità	361			
.4	Effetto del trapianto contro la leucemia	361			
.5	Trapianto aploidentico	362			
	Lecture consigliate	362			
	Esercizi	363			
	Soluzioni	363			
20	IMMUNOSOPPRESSORI	365			
20.1	Farmaci immunosoppressori	365			
.1	Farmaci antinfiammatori corticosteroidi	365			
	Meccanismo d'azione	366			
	Indicazioni	366			
	Effetti collaterali	367			
.2	Farmaci immunosoppressori citotossici	367			
	Azatioprina	367			
	Micotenolo mofetile	367			
	Ciclofosfamide	368			
	Metotrexato	368			
	Leflunomide	368			
.3	Altri farmaci immunosoppressori	368			
	Ciclosporina A e tacrolimus	368			
	Rapamicina	369			
	Fingolimod	370			
	Tofacitinib e ruxolitinib	370			
20.2	Anticorpi come farmaci immunosoppressori	370			
.1	Anticorpi monoclonali e antagonisti ricombinanti	370			
20.3	Farmaci immunomodulanti	373			
	Lecture consigliate	374			
	 Esercizi	375			
	Soluzioni	375			
21	IMMUNOLOGIA DEI TUMORI	377			
21.1	Antigeni tumorali	377			
.1	Tipi di antigeni associati al tumore	378			
	Antigeni associati al melanoma	379			
	Antigeni strettamente tumore-specifici derivati da oncogeni e oncosoppressori	380			
21.2	Rigetto del tumore	381			
.1	Linfociti T citotossici	381			
.2	Linfociti T helper	383			
.3	Linfociti B e anticorpi	384			
.4	Linfociti Natural Killer	384			
.5	Infiltrato linfocitario tumorale	385			
21.3	Meccanismi di immunoevasione tumorale	385			
21.4	Immunoterapia dei tumori	388			
.1	Vaccinazione con antigeni tumorali	388			
.2	Blocco dei circuiti inibitori	389			
.3	Terapia cellulare con recettori T chimerici	390			
.4	Anticorpi monoclonali tumore-specifici	392			
.5	Altre terapie per stimolare la risposta del sistema immunitario contro il tumore	393			
	Lecture consigliate	393			
	 Esercizi	394			
	Soluzioni	394			
22	IMMUNODEFICIENZE	395			
22.1	Immunodeficienze primitive o congenite	395			
.1	Immunodeficienze combinate dell'immunità umorale e cellulo-mediata	396			
	SCID con ipoplasia emopoietica generalizzata	396			
	SCID da difetti dei meccanismi di riarrangiamento del DNA	396			
	SCID da deficienza delle molecole MHC	398			
	SCID a trasmissione ereditaria eterocromosomica	399			
	SCID da deficienza di adenosina deaminasi	400			
.2	Immunodeficienze combinate associate ad altre anomalie	400			
	Atassia teleangectasia	400			
	Sindrome di Wiskott-Aldrich	400			
	Sindrome da iper IgE	402			
	Ipoplasia timica congenita	402			
.3	Immunodeficienze dell'immunità umorale	403			
	Agammaglobulinemia legata all'X	403			
	Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	403			
	Immunodeficienza comune variabile	403			
	Deficienza selettiva delle sottoclassi delle immunoglobuline G	404			
	Deficienza selettiva di immunoglobuline A	404			
	Sindrome da iper IgM	405			
.4	Malattie da alterata regolazione del sistema immunitario	405			
	Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	405			
	Sindrome emofagocitica	407			
	Sindrome di Chédiak-Higashi	407			
.5	Deficienza del numero e/o della funzione dei fagociti	407			
	Deficit di adesione leucocitaria	408			
	Malattie granulomatose croniche	409			
	Altri difetti dei meccanismi battericidi dei fagociti	410			
.6	Deficienza dell'immunità innata	410			

.7	Malattie autoinfiammatorie	411	Genoma	418
.8	Deficienza dei componenti del complemento	413	Ciclo vitale	418
	Deficit di CIINH	414	.3 Fasi dell'infezione	421
.9	Fenocopie delle immunodeficienze primitive	414	Infezione acuta	421
22.2	Immunodeficienze secondarie o acquisite	415	Fase cronica asintomatica o di latenza	421
.1	Immunodeficienze secondarie a neoplasie ed emolinfopatie	415	Fase delle manifestazioni cliniche	421
.2	Immunodeficienza secondaria all'invecchiamento	415	.4 Meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV	422
.3	Immunodeficienze secondarie a carenza alimentare	415	.5 Meccanismi dell'immunosoppressione da HIV	423
.4	Immunodeficienze secondarie al trattamento con farmaci	416	Meccanismi di alterata funzionalità dei linfociti T helper	423
.5	Immunodeficienze secondarie a trattamenti chirurgici o a traumi	416	Risposte immunitarie HIV-specifiche	423
.6	Immunodeficienze secondarie a infezioni virali	416	Meccanismi autoimmuni	423
22.3	Sindrome da immunodeficienza acquisita	416	Apoptosi e morte cellulare	423
.1	Storia naturale dell'infezione da HIV	416	Alterata funzionalità di macrofagi, cellule dendritiche e cellule dendritiche follicolari	423
.2	Virus dell'immunodeficienza umana	417	.6 Meccanismi di immunoevasione da parte dell'HIV	424
	 <i>Virus dell'immunodeficienza umana:</i> <i>HIV2</i>	417	.7 Test di laboratorio per la diagnosi di infezione da HIV	424
	Morfologia	417	Lecture consigliate	424
			 Esercizi	425
			Soluzioni	425


Quarta sezione APPROFONDIMENTI

23 COVID-19 E RISPOSTA IMMUNITARIA

A SARS-CoV2	429
23.1 SARS-CoV2: struttura e disseminazione	429
23.2 Aspetti clinici	431
23.3 Risposta immunitaria a SARS-CoV2	433
.1 Risposta immunitaria innata	433
.2 Risposta immunitaria adattativa	435
23.4 Vaccini e COVID-19	436
.1 Piattaforme	436
Lecture consigliate	441
 Esercizi	442
Soluzioni	442

24 INTERAZIONI TRA SISTEMA IMMUNITARIO E ALTRI SISTEMI DELL'ORGANISMO

24.1 Sistema nervoso ed endocrino	443
.1 Azione immunoregolatrice cerebrale	444
Acetilcolina	444
Catecolamine	444

Asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale	445
Prolattina e ormone della crescita	446
.2 Neuropeptidi	446
.3 Stress	446
.4 Citochine	447
24.2 Tessuto adiposo e metabolismo	448
24.3 Sistema scheletrico e tessuto osseo	450
24.4 Sistema digerente e microbiota	452
Lecture consigliate	455
 Esercizi	456
Soluzioni	456

GLOSSARIO	457
------------------	-----

APPENDICE	
MOLECOLE CD (<i>Cluster of Differentiation</i>)	493

INDICE ANALITICO	529
-------------------------	-----

INTRODUZIONE ALL'IMMUNOLOGIA

1

Il concetto di **immunità** dalle malattie risale almeno alla Grecia del V secolo a.C., quando **Tucidide** (460 circa-395 a.C. circa) descrisse che individui guariti dalla peste, che infuriava ad Atene in quel momento, erano diventati resistenti, o meglio “**immuni**” alla malattia. Tuttavia, il primo tentativo riconosciuto di indurre intenzionalmente l'immunità a una malattia infettiva fu fatto nel X secolo in **Cina**, dove il vaiolo era endemico. Il processo di **variolizzazione**, o **vaiolizzazione**, prevedeva l'esposizione di persone sane al materiale delle lesioni causate dalla malattia, inoculandolo sotto cute oppure inalando nel naso croste polverizzate derivate da pustole di vaiolo. La variolizzazione era conosciuta e praticata frequentemente nell'**Impero ottomano**, dove era stata introdotta dai commercianti circassi intorno al 1670. Sfortunatamente, poiché non vi era alcuna standardizzazione dell'inoculazione, in alcuni casi causava infezione e morte e la pratica venne limitata.

1.1 STORIA DELL'IMMUNOLOGIA MODERNA

L'esistenza della **risposta immunitaria** è stata intuita secoli fa, molto prima che si affermasse la moderna medicina scientifica basata sull'evidenza.

La variolizzazione divenne, successivamente, una pratica molto popolare in Inghilterra, grazie a **Lady Mary Wortley Montagu** (1689-1762), che l'aveva appresa nel corso della sua permanenza a Istanbul, dove si era recata con il marito, ambasciatore presso l'Impero ottomano. Poiché Lady Montagu aveva contratto il vaiolo ed era sopravvissuta, ma aveva perso il fratello infettato come lei, volle dare impulso a questa pratica, inizialmente applicando la variolizzazione sul figlio e, successivamente, al suo ritorno in patria (1722), promuovendola in Inghilterra. A questo scopo fece variolizzare la figlia di quattro anni in presenza del re, convincendolo così a far sperimentare la tecnica su alcuni prigionieri, che sopravvissero alla prova. In seguito a questo primordiale test di tossicità, il re fece variolizzare i propri nipoti, dando impulso alla diffusione della pratica in tutta l'Inghilterra.

Nel frattempo si osservò che le persone infettate dal vaiolo bovino sviluppavano una malattia relativamente lieve e risultavano successivamente protette contro il vaiolo umano;

questo fenomeno fu descritto formalmente in un articolo scientifico da **John Fewster** (1738-1824) nel 1765. Sulla base di queste osservazioni alcuni anni dopo, nel 1774, l'agricoltore inglese **Benjamin Jesty** (1736 circa-1816) fu il primo a somministrare intenzionalmente materiale ottenuto da una lesione di vaiolo bovino alla moglie con lo scopo di immunizzarla. Tuttavia, il credito per la prima vaccinazione anti-vaiolosa è stato poi dato al medico inglese **Edward Jenner** (1749-1823), che nel 1796 inoculò in un bambino di otto anni, James Phipps, il materiale prelevato da una lesione di vaiolo bovino sviluppata da una mungitrice; successivamente Jenner dimostrò che il bambino era diventato resistente al vaiolo umano inoculandogli materiale prelevato da un malato, provando, quindi, l'efficacia della vaccinazione e lo sviluppo della memoria immunitaria.

1.1.1 L'IMMUNOLOGIA DIVENTA SCIENZA

Pasteur introdusse il concetto di ceppo patogeno attenuato e formalizzò la pratica della **vaccinazione**. **Koch** scoprì il batterio agente eziologico della tubercolosi, portando alla formulazione della **teoria dei germi** secondo cui ogni malattia contagiosa è causata da un microbo specifico.

Anche se queste osservazioni permettevano di affermare che “qualcosa” nelle lesioni vaiolose riusciva a indurre protezione nei confronti della malattia, poco era noto sulle cause delle malattie trasmissibili. Si dovettero attendere le osservazioni di un medico di campagna, **Robert Koch** (1843-1910) (**Fig. 1.1**), che, nel 1875, inoculò nell'orecchio di un coniglio una goccia di sangue prelevato da un animale morto di antrace. Il coniglio morì il giorno dopo e Koch isolò dai suoi linfonodi il batterio dell'antrace che, inoculato ad altri animali, fu in grado di trasmettere la malattia. Questa esperienza indusse Koch a mettere a punto tecniche per coltivare batteri, sviluppando metodiche di coltivazione in terreno solido a base di agar. Le sue capacità e la sua esperienza lo portarono poi a identificare il batterio responsabile della tubercolosi, il *Mycobacterium tuberculosis*, che è anche noto come bacillo di Koch.

Coetaneo di Koch era **Louis Pasteur** (1822-1895) (**Fig. 1.2**), che nello stesso periodo studiava il bacillo del colera del pollo. Poiché gli studi erano soprattutto condotti attraverso l'inoculo dei patogeni in animali recettivi, Pasteur notò, aiutato dalla fortuna, che una coltura batterica dimenticata per

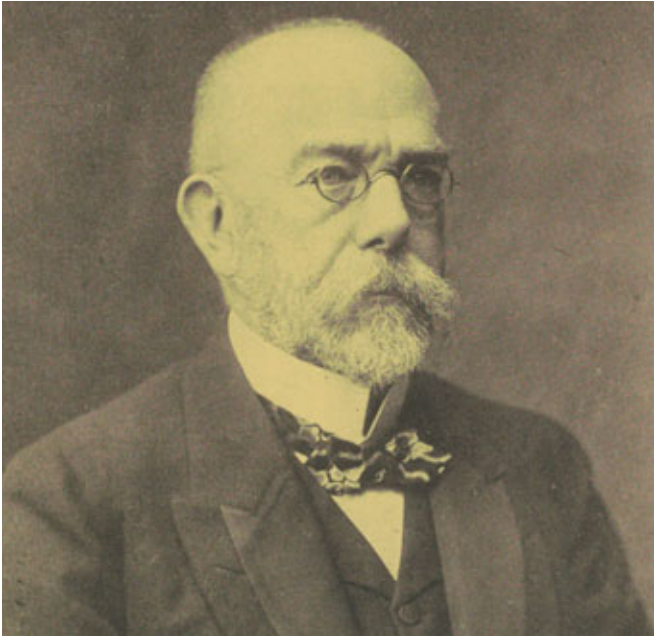


Figura 1.1 Robert Koch (1843-1910) (pgc Science History Institute).

tempo prolungato su un banco di laboratorio era in grado di infettare i polli, ma non era capace di provocare la malattia grave e di ucciderli. Inoltre, questi animali risultavano poi resistenti all'inoculo di batteri virulenti, ovvero erano immunizzati nei loro confronti. Pasteur concluse che i batteri si erano "attenuati" in seguito al passaggio in coltura e chiamò il trattamento **vaccinazione**, poiché ricordava il risultato ot-



Figura 1.2 Louis Pasteur (1822-1895) in un ritratto del 1885 di A. Edelfelt (pgc Science History Institute).

tenuto da Jenner con il virus naturalmente "attenuato" del vaiolo bovino. Pasteur successivamente applicò la tecnica dei passaggi colturali e la selezione di cloni microbici a bassa patogenicità allo sviluppo di vaccini per la prevenzione dell'antrace e della rabbia.

La rivalità tra Koch e Pasteur era inasprita dalla loro nazionalità, uno tedesco e l'altro francese, visto che nella seconda metà dell'Ottocento i loro Paesi si affrontavano militarmente nella Guerra Franco-Prussiana. Tuttavia, anche se la rivalità era notevole, come attestano numerosi episodi e aneddoti, è da riconoscere che i loro sforzi portarono alla nascita dell'immunologia moderna, della quale Pasteur è considerato il padre fondatore. Inoltre, il loro lavoro condusse alla formulazione dell'ipotesi che ogni malattia contagiosa sia causata da un microbo specifico, una generalizzazione che sarebbe stata chiamata **teoria dei germi**.

1.1.2 IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA E IMMUNITÀ UMORALE

Metchnikoff ed **Ehrlich** introdussero rispettivamente il concetto di **immunità cellulo-mediata** e di **immunità umorale**.

Elia Metchnikoff (1845-1916) (Fig. 1.3) era un biologo marino, grande viaggiatore e attratto dall'Italia, dove trascorse numerosi periodi. In particolare, fu a Napoli nel 1865, dove studiò l'epidemia di colera che aveva colpito la città, e successivamente, nel 1882, a Messina, dove scoprì i **macro-**

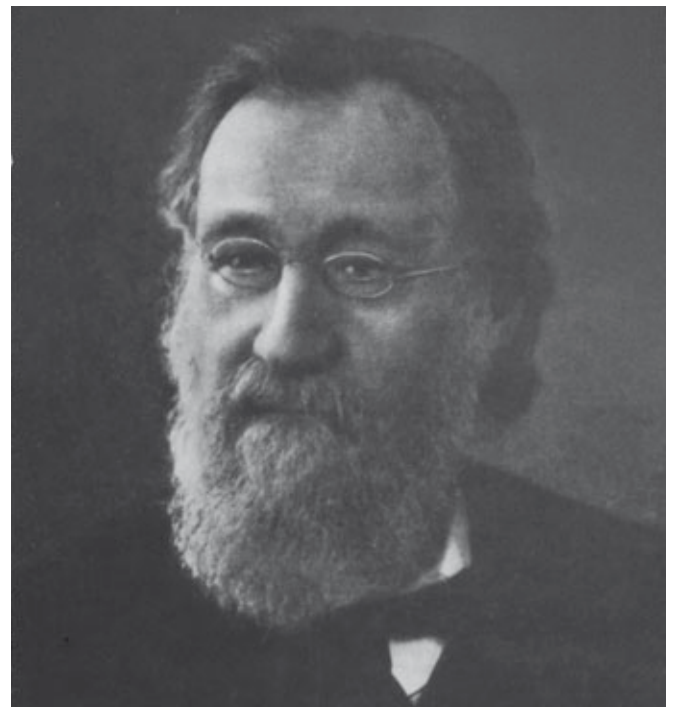


Figura 1.3 Elia Metchnikoff (1845-1916) (pgc Science History Institute).

fagi, che chiamò fagociti (dal greco φαγεῖν, *phageîn*, che significa “mangiare”). Egli notò che, dopo aver inserito piccole spine o schegge di materiali vari nelle larve marine, questi corpi estranei venivano circondati da cellule mai descritte in precedenza. In seguito, osservò che nei mammiferi i globuli bianchi erano richiamati nelle sedi di infezione ed erano capaci di ingerire i microrganismi. Sulla base di queste osservazioni, Metchnikoff ipotizzò che i fagociti agissero come una prima linea difensiva, ma osservò anche che questa difesa aumentava negli animali immunizzati. Pertanto, propose che le difese immunitarie si basassero principalmente sull'intervento di queste cellule (**immunità cellulo-mediata**). Questo modello era supportato dagli studi di Koch sulla tubercolosi, che dimostravano la risposta cellulo-mediata al micobatterio della tubercolosi (ipersensibilità ritardata).

Il modello dell'immunità cellulo-mediata si scontrò con lo scetticismo e le critiche di grandi scienziati, a partire da Pasteur e **Paul Ehrlich** (1854-1915) (Fig. 1.4), che ritenevano, invece, che l'immunità si basasse su sostanze solubili presenti nell'organismo, in particolare nel siero, capaci di legare ed eliminare i patogeni (**immunità umorale**). Questo modello nasceva da osservazioni di **Emil Adolf von Behring** (1854-1917) (Fig. 1.5) e **Kitasato Shibasaburo** (1853-1931), i quali osservarono che il trasferimento del siero da animali guariti dalla difterite e, quindi, immuni in animali non immuni consentiva di trasferire a questi ultimi l'immunità. L'applicazione di queste conoscenze portò a porre le basi della **sieroterapia**, che permise per la prima volta, il 20 dicembre del 1891, di guarire un bambino dalla difterite. Studi successivi dei due scienziati tedeschi Behring ed Ehrlich dimostrarono che il siero degli animali immunizzati produceva sostanze solubili capaci di inattivare le tossine (anti tossine) o agglutinare i batteri (agglutinine) in modo specifico, ovvero queste sostanze agivano solo sulla tossina o i batteri usati per l'immunizzazione. Ehrlich si spinse a ipotizzare la presenza di “corpi” immunitari (**anticorpi**) che funzionavano da catene laterali (recettori) su cellule specializzate. Egli teorizzò che l'interazione degli antigeni (dal greco ἀντί-, *anti*, che significa “contro”, e γένεσις, *ghénesis*, che significa “generazione”) con questi recettori cellulari causasse la loro produzione in eccesso e il loro rilascio nel siero (anticorpi). Ehrlich ipotizzò anche che gli anticorpi venissero prodotti solo contro sostanze estranee all'organismo, introducendo il concetto di discriminazione tra i costituenti propri dell'organismo (il **self**) e le sostanze estranee (il **non self**) e propose che questa discriminazione fosse in grado di impedire quello che definì l'*horror autotoxicus*, cioè l'autodistruzione immunologica dell'organismo conseguente alla risposta contro il self.

Benché fautori di teorie in vivace contrapposizione, Metchnikoff ed Ehrlich avevano entrambi ragione e condivisero il Premio Nobel per la Medicina o la Fisiologia nel 1908 “in riconoscimento del loro lavoro sull'immunità”. Questo riconoscimento era stato insignito anche a von Behring nel 1901, per la scoperta delle anti tossine sieriche, e a Koch nel 1905, per le scoperte sull'immunità cellulare nella tubercolosi (Tab. 1.1).



Figura 1.4 Paul Ehrlich (1854-1915) in un ritratto di F.W. Voigt (pgc Science History Institute).



Figura 1.5 Emil Adolf von Behring (1854-1917) (pgc Science History Institute).

Tabella 1.1 Vincitori del Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina nell'ambito di studi dell'immunologia

Anno	Premiati	Nazionalità	Motivazione
1901	Emil Adolf von Behring	Germania	“Per il suo lavoro sulla sieroterapia e in particolare per l'applicazione contro la difterite. Con tali studi egli ha aperto una nuova strada nel campo della medicina e ha posto nelle mani dei medici un'arma vittoriosa contro la malattia e la morte”
1905	Robert Koch	Germania	“Per le sue indagini e le sue scoperte sulla tubercolosi”
1908	Elia Metchnikoff Paul Ehrlich	Russia/Francia Germania	“In riconoscimento del loro lavoro sul sistema immunitario”
1913	Charles Robert Richet	Francia	“In riconoscimento del suo lavoro sull'anafilassi”
1919	Jules Bordet	Belgio	“Per le sue scoperte relative al sistema immunitario”
1930	Karl Landsteiner	Austria/Stati Uniti	“Per la scoperta dei gruppi sanguigni umani”
1951	Max Theiler	Sudafrica/Stati Uniti	“Per le sue scoperte sulla febbre gialla e su come combatterla”
1957	Daniel Bovet	Svizzera/Italia	“Per le sue scoperte in relazione a composti sintetici che inibiscono l'azione di alcune sostanze dell'organismo, e soprattutto alla loro azione sul sistema vascolare e i muscoli scheletrici”
1960	Frank Macfarlane Burnet Peter Brian Medawar	Australia Regno Unito	“Per la scoperta della tolleranza immunologica acquisita”
1972	Gerald M. Edelman Rodney Robert Porter	Stati Uniti Regno Unito	“Per le loro scoperte sulla struttura chimica degli anticorpi”
1977	Rosalyn Yalow	Stati Uniti	“Per lo sviluppo del dosaggio radioimmunologico degli ormoni proteici”
1980	Baruj Benacerraf Jean Dausset George D. Snell	Venezuela/Stati Uniti Francia Stati Uniti	“Per le loro scoperte su strutture, geneticamente determinate, che sulla superficie cellulare regolano le reazioni immunologiche”
1984	Niels Kaj Jerne Georges Köhler César Milstein	Danimarca Germania Ovest Argentina/Regno Unito	“Per le loro teorie sulla specificità nello sviluppo e nel controllo del sistema immunitario e la scoperta del principio per la produzione di anticorpi monoclonali”
1987	Susumu Tonegawa	Giappone	“Per la scoperta del meccanismo genetico alla base della diversità anticorpale”
1990	Joseph E. Murray E. Donnall Thomas	Stati Uniti Stati Uniti	“Per le scoperte concernenti il trapianto di organi e di cellule nel trattamento delle patologie umane”
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Australia Svizzera	“Per le scoperte sulla specificità dell'immunità cellulo-mediata”
2008	Françoise Barré-Sinoussi Luc Montagnier	Francia Francia	“Per la loro scoperta del virus dell'immunodeficienza umana”
2011	Bruce Beutler Jules Hoffmann Ralph M. Steinman (postumo)	Stati Uniti Lussemburgo /Francia Canada/Stati Uniti	“Per la loro scoperta riguardante l'attivazione dell'immunità innata” “Per la sua scoperta della cellula dendritica e il suo ruolo nell'immunità acquisita”
2018	James Patrick Allison Tasuku Honjo	Stati Uniti Giappone	“Per la loro scoperta della terapia del cancro mediante l'inibizione della regolazione immunitaria negativa”

1.1.3 I PRIMI ANNI DEL NOVECENTO E LE BASI DELL'IMMUNOLOGIA MODERNA

La prima metà del Novecento è stata segnata dal progresso delle scoperte sull'**immunità umorale** e sulla **natura degli anticorpi**, portando alla definizione della loro struttura molecolare alla fine degli anni Cinquanta. Contemporaneamente appariva evidente che accanto agli anticorpi erano attive anche altre **difese specifiche mediate**, però, **da cellule**.

I primi decenni del XX secolo videro gli immunologi concentrarsi soprattutto sull'immunità umorale (da anticorpi), anche per la sua maggiore facilità di studio, agevolato dall'accessibilità del materiale (il siero) e dai progressi fatti dalla chimica e dalla biochimica. Questo permise, per esempio, di scoprire il **complemento**, una scoperta che valse il Premio Nobel a **Jules Bordet** (1870-1961) nel 1919.

Nello stesso periodo, grazie agli studi sugli anticorpi, vennero individuati i meccanismi patogenetici dell'**anafilassi**, che valsero il Premio Nobel a **Charles Richet** (1850-1935) nel 1913, e i **gruppi sanguigni**, che valsero il Premio Nobel a **Karl Landsteiner** (1868-1943) nel 1930. In quegli anni vennero gettate le basi dell'**immunochimica**, che studia la chimica delle reazioni antigene-anticorpo, la loro cinetica e le forze che le regolano e che permise di comprendere le caratteristiche chimico-fisiche dell'interazione antigene-anticorpi e portò, alla fine degli anni Cinquanta, a definire la struttura degli anticorpi a opera di **Rodney Porter** (1917-1985) e **Gerald Edelman** (1929-2014), che ricevettero il Premio Nobel nel 1972 per questa scoperta.

Tuttavia, molte delle attività riferite al sistema immunitario non potevano essere dovute agli anticorpi. Infatti, l'ipersensibilità ritardata, dimostrata attraverso la reattività alla tubercolina, riportata da Koch nel 1883, o il rigetto dei trapianti studiato da **Peter Medawar** (1915-1987) e **Frank Macfarlane Burnet** (1899-1985), insigniti del Premio Nobel nel 1960, erano indipendenti dagli anticorpi circolanti. La dimostrazione definitiva dell'esistenza di un secondo tipo di immunità, che si basava su cellule ed era stato preconizzato da Metchnikoff, si deve a **Landsteiner** e **Merrill Chase** (1905-2004), nel 1942, i quali dimostrarono che il trasferimento di cellule circolanti da una cavia immunizzata contro il micobatterio tubercolare a una mai esposta al patogeno ("vergine"), rendeva quest'ultima immune. Al contrario, il trasferimento del siero non trasferiva l'immunità in questo sistema sperimentale.

1.1.4 LA DIVERSITÀ ANTICORPALE E LA SCOPERTA DELLE SUE BASI

La grande diversità degli anticorpi, capaci di legare antigeni diversi, ha portato allo sviluppo di due teorie principali sui meccanismi di sviluppo di questa diversità. La **teoria istruttiva** proponeva che gli anticorpi si modellassero sugli antigeni dopo averli incontrati. La **teoria della selezione clonale** (risultata esatta) proponeva che venisse generato a priori un enorme numero di anticorpi diversi, che sarebbero poi stati selezionati in funzione della loro capacità di legare l'antigene.

Dagli studi dei primi anni del Novecento fu subito evidente che la grande diversità anticorpale non poteva essere spiegata con la presenza di anticorpi preformati e si cominciò a supporre che essi venissero sintetizzati in seguito all'esposizione all'antigene di cellule anticorpo-poietiche, che venivano "istruite" a dare forma a un anticorpo in grado di riconoscere la molecola estranea (**modello istruttivo**). Pertanto, in queste cellule doveva esistere una struttura capace di modellare l'anticorpo sull'antigene. Questa teoria è stata inizialmente elaborata da **Friedrich Breinl** (1888-1936) e **Felix Haurowitz** (1896-1987) nel 1930 e da **Linus Pauling** (1901-1994) nel 1940, i quali proposero che l'antigene funzionasse da stampo sul quale potevano plasmarsi gli anticorpi assumendo una struttura stabile complementare all'antigene, capace di garantire il mantenimento nel tempo della specificità acquisita (**teoria dello stampo diretto**) (Fig. 1.6). Successivamente, nel 1949, **Burnet** e **Frank Fenner** (1914-2010) cercarono di adattare questo modello alle nuove scoperte della relazione tra DNA e proteine, proponendo che il contatto con l'antigene potesse indurre modificazioni ereditabili nelle cellule produttrici di anticorpi, producendo una "genocopia" dell'antigene trasmissibile alle cellule figlie (**teoria dello stampo indiretto**).

Sempre nel tentativo di chiarire quale fosse il meccanismo molecolare attraverso cui l'antigene provoca una mutazione del DNA, vennero pubblicate molte teorie che introducevano il concetto di una selezione che l'antigene avrebbe operato sugli anticorpi. Una delle prime teorie fu quella che **Niels Jerne** (1911-1994) propose nel 1955, secondo la quale nell'organismo sarebbero presenti basalmente in piccola quantità alcuni milioni di anticorpi, sintetizzati probabilmente dal timo nel corso della vita fetale, con caratteristiche chimico-fisiche differenti tra di loro e capaci di autoreplicazione. Dopo essere venuti in contatto con il proprio antigene, questi anticorpi sarebbero veicolati verso le cellule anticorpo-produttori che li userebbero come modelli per la produzione in larga scala di molecole identiche. Gli anticorpi autoreattivi sarebbero eliminati nel corso della vita fetale.

Alcuni anni dopo, nel 1957, **Burnet** e **James Talmage** (1862-1933) proposero un'evoluzione di questa teoria, riprendendo alcune ipotesi di Ehrlich e ponendo alla base del processo la selezione non tanto degli anticorpi come tali, ma piuttosto delle cellule secernenti anticorpi. I due scienziati teorizzarono che l'organismo producesse basalmente un gran numero di cellule distinte, i **linfociti**, caratterizzate dalla produzione di un diverso anticorpo e che l'antigene andasse a selezionare il linfocita che esprime l'anticorpo specifico, stimolandolo a proliferare (espansione clonale). Il clone cellulare così selezionato ed espanso darebbe origine sia alle cellule secernenti gli anticorpi responsabili della immediata difesa nei confronti dell'antigene, sia ai linfociti che saranno responsabili di risposte più rapide e intense ai successivi nuovi incontri con quell'antigene (risposta secondaria o di memoria). Tale teoria venne chiamata **selezione clonale** (Fig. 1.7).

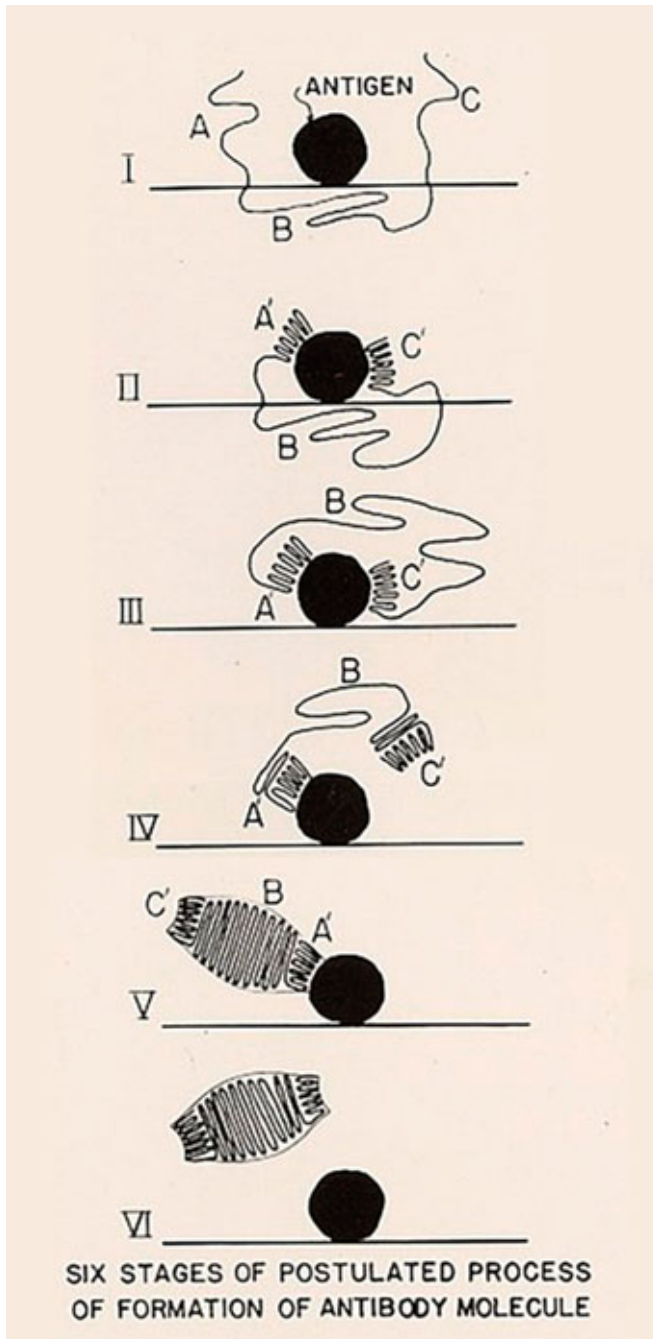


Figura 1.6 Modello istruttivo della formazione della specificità anticorpale proposto da Pauling. La catena dell'immunoglobulina si adatta all'antigene ripiegandosi su di esso (riprodotta per gentile concessione da L. Pauling, A theory of the structure and process of formation of antibodies, Journal of the American Chemical Society 62: 2643-57. Copyright © 1940, American Chemical Society).

Anche se rivista nei decenni successivi, la teoria della selezione clonale è stata confermata e spiegata correttamente dopo l'acquisizione delle conoscenze sulla biochimica degli acidi nucleici e la scoperta dei meccanismi di ricombinazione genica. In particolare, il meccanismo di generazione

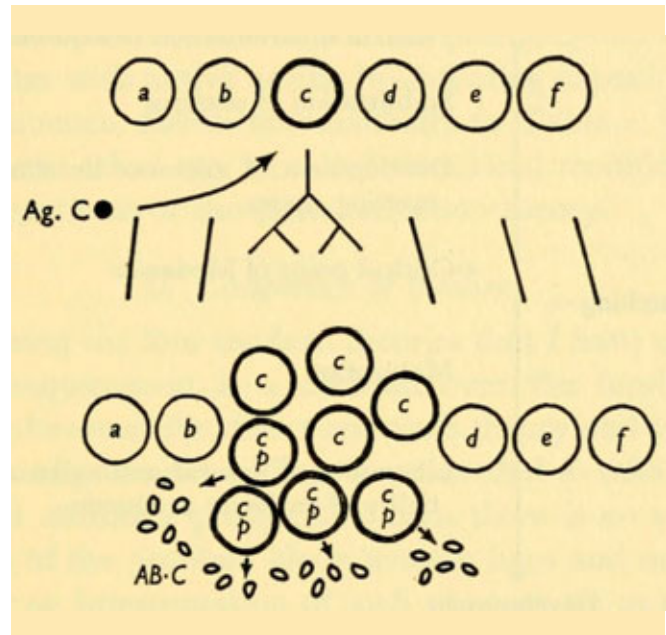


Figura 1.7 Teoria della selezione clonale di Burnet (riprodotta da F. Burnet, The clonal selection theory of acquired immunity, Cambridge University Press, 1959).

dell'enorme variabilità di cellule secernenti diversi anticorpi fu identificato da **Susumu Tonegawa**, insignito del Premio Nobel nel 1987, il quale dimostrò che, nel corso della maturazione dei linfociti nel midollo osseo, i geni che codificano per gli anticorpi sono soggetti a un processo di riarrangiamento casuale (taglia e cuci) del DNA che modifica in modo relativamente casuale questi geni, permettendo la generazione di un numero enorme di sequenze diverse che codificano per anticorpi specifici per distinti antigeni.

1.1.5 IL RUOLO DEI LINFOCITI T

A partire dagli anni Settanta si è definito il **ruolo dei linfociti T** che, tramite il **TCR**, riconoscono antigeni proteici solo dopo che sono stati modificati (processati) e associati a (presentati da) molecole di **MHC** per opera di cellule presentanti l'antigene specializzate come le cellule dendritiche.

A partire dagli anni Settanta, grazie ai progressi fatti dalle tecniche di colture cellulari, divenne gradualmente chiaro che il riconoscimento dell'antigene non è affidato solo agli anticorpi e alle cellule che li producono (denominate linfociti B), ma anche a un altro tipo di linfociti che maturano nel timo (e pertanto sono denominati **linfociti T**), che riconoscono l'antigene con un recettore diverso, detto *T Cell Receptor* (**TCR**), che condivide con gli anticorpi l'enorme variabilità dovuta a processi di riarrangiamento genico e la clonalità di espressione. Tuttavia, a differenza degli anticorpi, il TCR non è mai secreto, ma funziona solo

da recettore per il linfocito T. Inoltre, è apparso presto evidente che i linfociti T non riconoscono l'antigene come tale, ma solo in presenza di molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (*Major Histocompatibility Complex*, **MHC**). Questa osservazione, fatta negli anni Settanta, ha valso il Premio Nobel a **Rolf Martin Zinkernagel** e a **Peter Charles Doherty** nel 1996, mentre la caratterizzazione iniziale delle molecole MHC, identificate come i principali antigeni dei trapianti d'organo, fatta negli anni Sessanta, ha valso il Premio Nobel nel 1980 a **George Snell** (1903-1996), **Jean Dausset** (1916-2009) e **Baruj Benacerraf** (1920-2011).

Successivamente è stato osservato che in questo processo di riconoscimento svolgono un ruolo chiave le cellule dendritiche, le quali catturano gli antigeni proteici, li modificano affinché possano essere riconosciuti dai linfociti T e producono segnali di allarme in risposta agli agenti infettivi, necessari per l'attivazione della risposta immunitaria. Per il loro ruolo in questi studi è stato conferito il Premio Nobel nel 2011 a **Bruce A. Beutler**, che dimostrò il ruolo chiave dell'immunità innata nell'attivazione dei linfociti T, **Jules Hoffmann** e **Ralph M. Steinman** (1943-2011).

1.1.6 L'IMMUNOLOGIA RIVOLUZIONA LA MEDICINA

I **successi dell'immunologia** hanno permesso di produrre vaccini contro gravi malattie infettive, reso possibili i trapianti d'organo, rivoluzionato la diagnostica di laboratorio e la terapia di molte malattie tra cui il cancro.

I progressi dell'immunologia hanno portato grandi benefici pratici alla medicina. Tra questi si può ricordare lo sviluppo di vaccini che hanno ridotto enormemente l'impatto di malattie infettive come vaiolo, difterite, tetano, poliomielite ed epatite B; in particolare, per lo sviluppo del vaccino contro la febbre gialla ha ottenuto il Premio Nobel nel 1951 **Max Theiler** (1899-1972).

Per i loro studi sui trapianti hanno ottenuto il Premio Nobel nel 1990 **Edward Donnall Thomas** (1920-2012) e **Joseph Murray** (1919-2012).

Gli studi sugli anticorpi hanno portato allo sviluppo dei test immunoenzimatici, a partire da quelli radioimmunologici per i quali ha ottenuto il Premio Nobel **Rosalyn Sussman Yalow** (1921-2011) nel 1977, e, soprattutto, allo sviluppo degli anticorpi monoclonali, che hanno rivoluzionato la diagnostica e, recentemente, anche la terapia, e per i quali è stato conferito il Premio Nobel nel 1984 a **César Milstein** (1927-2002) e **Georges Köhler** (1946-1995). Lo sviluppo degli anticorpi monoclonali terapeutici e le conoscenze dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria hanno poi permesso di produrre anticorpi in grado di sbloccare la risposta immunitaria antitumorale e per questi studi hanno ottenuto il Premio Nobel nel 2018 **James Patrick Allison** e **Tasuku Honjo**.

1.2 PANORAMICA SUL FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Il **sistema immunitario** ha il compito di riconoscere agenti estranei pericolosi, che inducono danno tissutale. La prima risposta consiste nell'attivazione dell'**immunità innata** (naturale o aspecifica) che porta allo sviluppo dell'infiammazione. Questa oppone una prima difesa all'agente estraneo e porta alla successiva attivazione dell'**immunità adattativa** (acquisita o specifica). Quest'ultima, a sua volta, potenzia l'immunità innata rendendola più efficace e selettiva.

Il sistema immunitario è formato da un insieme di tessuti, cellule e molecole che intervengono principalmente nel riconoscimento degli **agenti estranei pericolosi**, per lo più di tipo infettivo. Pertanto, la risposta immunitaria deve riconoscere da un lato l'estraneità (il non self) e dall'altro la pericolosità dell'agente, in modo da attivarsi solo per contrastare gli agenti estranei pericolosi. Infatti, la risposta immunitaria non si attiva nei confronti della maggior parte delle molecole estranee presenti nell'ambiente (per esempio, gli alimenti), né nei confronti dei microrganismi non pericolosi che vivono sull'organismo umano, il cosiddetto microbiota.

Il primo riconoscimento degli invasori è affidato a difese immunitarie immediatamente disponibili nei tessuti e nel sangue, che costituiscono l'**immunità innata** (o **naturale** o **aspecifica**). Questa interviene in pochi minuti od ore e ha la capacità di riconoscere in modo "grossolano" l'agente estraneo e di percepirne la pericolosità, innescando un processo difensivo detto **infiammazione**. L'intervento dell'immunità innata e l'innescamento dell'infiammazione sono necessari per la successiva attivazione di una risposta immunitaria molto più sofisticata detta **immunità adattativa** (o **acquisita** o **specificata**), il cui intervento richiede svariati giorni. L'immunità acquisita attiva meccanismi mirati a potenziare l'immunità innata rendendola più efficace e selettiva (**Fig. 1.8**).

Il sistema immunitario lavora in collaborazione con il resto dell'organismo, essendo in grado di influenzare numerosi altri sistemi e tessuti e venendone a sua volta influenzato. Le **interazioni** meglio delineate a oggi sono quelle con il **sistema endocrino**, il **tessuto adiposo**, il **sistema metabolico**, il **sistema nervoso**, il **tessuto osseo** e il **sistema gastrointestinale**. Un'interazione chiave è quella con la flora microbica commensale che vive sull'organismo umano, denominata **microbiota**, che può influenzare la risposta immunitaria anche in organi distanti dall'intestino o dalla cute. Le interazioni del sistema immunitario con altri organi e tessuti e con il microbiota sono trattati nel **capitolo 24**.

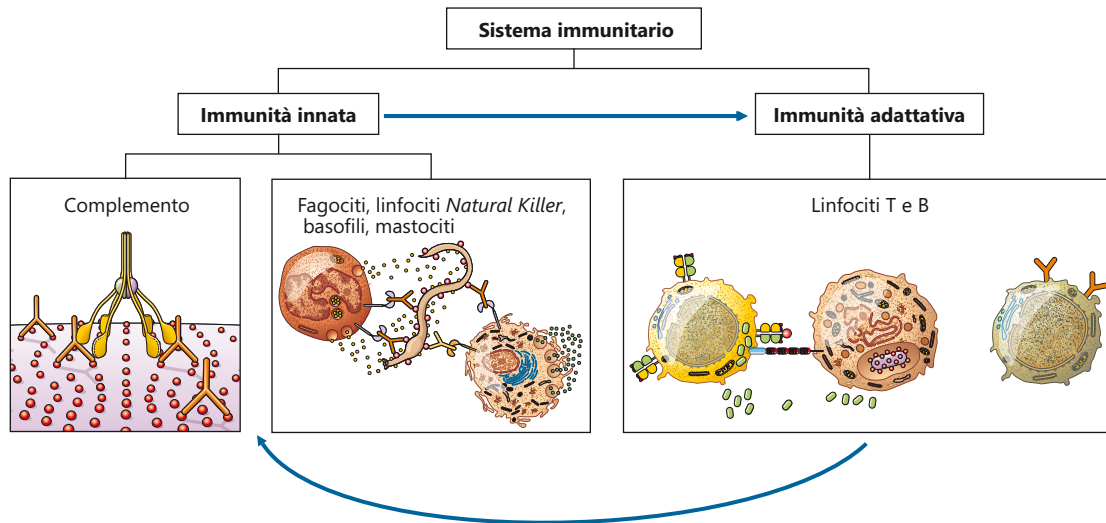


Figura 1.8 Attivazione della risposta immunitaria. Nella risposta immunitaria si ha inizialmente l'attivazione dell'immunità innata, che permette la successiva attivazione dell'immunità adattativa. L'intervento della risposta immunitaria adattativa avviene attraverso l'attivazione di linfociti B e T specifici per l'antigene, la cui azione va a potenziare e rendere più precisa la risposta innata.

1.2.1 IMMUNITÀ INNATA O NATURALE O ASPECIFICA

L'**immunità innata (naturale)** si sviluppa grazie all'azione di cellule come i fagociti e di molecole solubili come il complemento, che sono subito pronte alla difesa. Le cellule dell'immunità innata hanno vari recettori, detti **PRR**, che permettono a ciascuna di esse di riconoscere contemporaneamente molte molecole microbiche (**PAMP**) e segnali di danno cellulare (**DAMP**). La risposta è sostenuta e controllata dalle **citochine**.

L'**immunità innata** si basa sull'intervento di cellule e molecole solubili presenti nei tessuti e nei liquidi biologici e viene attivata direttamente nel tessuto infettato. Questi strumenti difensivi sono già pronti all'uso, per cui questa immunità è denominata **innata o naturale**.

Le principali cellule di questa linea di difesa sono i **fagociti**, cellule professioniste nella fagocitosi, che includono i **macrofagi** tessutali e i granulociti **neutrofili** ed **eosinofili** del sangue. I granulociti sono richiamati nei tessuti dal processo infiammatorio innescato dall'intervento dei macrofagi e dei **mastociti**; questi ultimi sono cellule tessutali capaci di rispondere all'invasore rilasciando rapidamente istamina e altre sostanze proinfiammatorie.

Le cellule dell'immunità innata "sentono" il processo infettivo utilizzando vari recettori, detti **recettori di riconoscimento di profilo** (*Pattern Recognition Receptor*, **PRR**), che riconoscono profili molecolari conservati nei patogeni (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*, **PAMP**) oppure collegano il danno tissutale legando molecole rilasciate da cellule morte a causa dell'infezione, i cosiddetti profili molecolari associati al danno (*Damage-Associated Molecular Pattern*, **DAMP**). Ciascuna cellula dell'immunità innata esprime molti PRR diversi e può, quindi, riconoscere aspecificamente un ampio spettro di differenti agenti microbici e di molecole

segnale di danno tissutale. Per questo motivo questa immunità è anche detta **aspecifica**. Un esempio di PRR è il *Toll-like Receptor* di tipo 4 (**TLR4**), che è espresso da un'ampia gamma di tipi cellulari e riconosce il lipopolisaccaride batterico (LPS) espresso da numerosi batteri Gram-negativi.

I batteri fagocitati sono uccisi per opera di varie sostanze rilasciate nel fagosoma in seguito alla fusione con i lisosomi. Inoltre, viene attivato il *burst* respiratorio che porta alla formazione dei metaboliti intermedi reattivi dell'ossigeno (ROI) e dell'azoto (RNI), altamente tossici per i batteri.

Nell'infiammazione svolge un ruolo chiave l'**endotelio vascolare**, che viene attivato ed esprime molecole di adesione fondamentali per reclutare in modo mirato il tipo di leucociti del sangue più adatto a contrastare quella particolare infezione. Per esempio, nelle infezioni batteriche sono reclutati i granulociti neutrofili, che vanno a supportare l'attività fagocitica dei macrofagi tessutali. Diversamente, nelle infezioni virali, svolgono un ruolo importante i linfociti *Natural Killer* (NK), che hanno la capacità di riconoscere e uccidere le cellule infettate da virus.

La risposta infiammatoria è orchestrata attraverso la produzione di **citochine**, che sono proteine, in genere solubili e di piccole dimensioni, che sono secrete dalle cellule infiammatorie e reclutano e modulano l'attività delle cellule immunitarie coinvolte nell'infiammazione. Diversi tipi cellulari producono citochine distinte e queste svolgono la loro azione selettivamente sulle cellule che esprimono il corrispondente **recettore citochinico** (Fig. 1.9).

Le cellule coinvolte nell'immunità innata e i loro meccanismi d'azione sono descritti nei **capitoli 2, 3 e 4**.

L'immunità innata si avvale anche dell'azione di varie molecole presenti costitutivamente nel plasma e, in particolare, del **complemento**, costituito da numerose proteine che si attivano a cascata in seguito al riconoscimento del patogeno. L'attivazione della cascata complementare porta alla produzione di fattori direttamente tossici per i microrganismi,

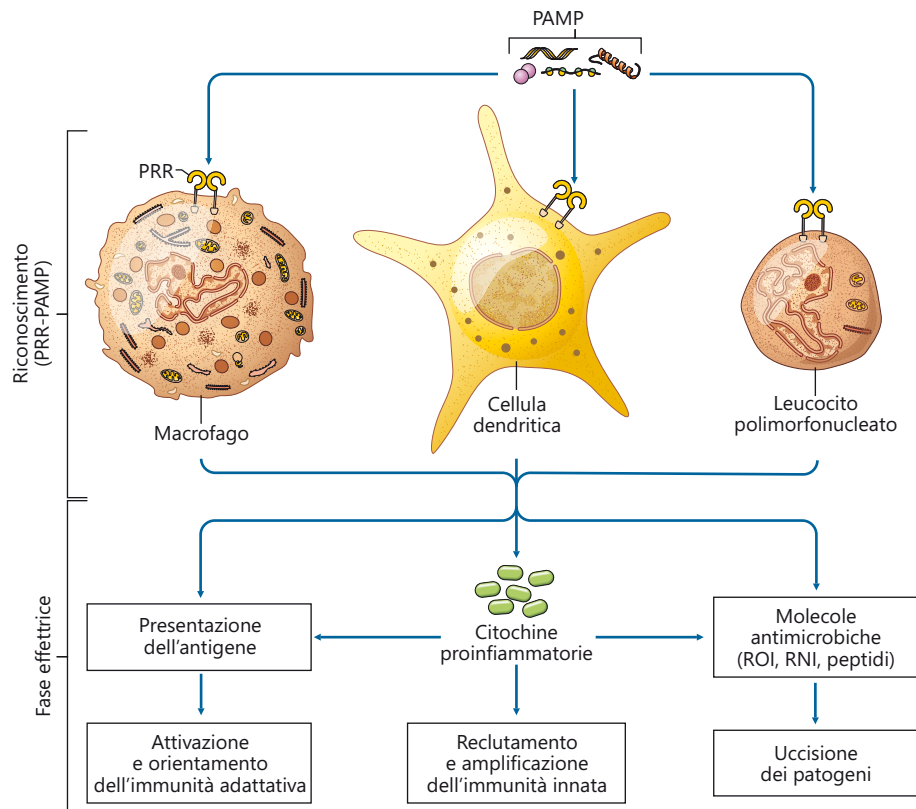


Figura 1.9 Risposta immunitaria innata. Le cellule dell'immunità innata esprimono numerosi recettori, detti PRR, che permettono loro di riconoscere molteplici molecole ampiamente diffuse nel mondo microbico (PAMP). L'attivazione della cellula determina la produzione di citochine proinfiammatorie, la fagocitosi del microorganismo, la sua uccisione e la presentazione dei suoi antigeni proteici su molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) per permettere il riconoscimento da parte dei linfociti T dotati dell'opportuno recettore per l'antigene. RNI e ROI, metaboliti intermedi reattivi rispettivamente dell'azoto e dell'ossigeno.

di fattori che attivano l'infiammazione e di fattori, detti opsonine, che aiutano i fagociti a riconoscere i microrganismi invasori. Il funzionamento del sistema del complemento è descritto nel **capitolo 5**.

1.2.2 IMMUNITÀ ADATTATIVA O ACQUISITA O SPECIFICA

L'**immunità adattativa** è mediata da **linfociti**, ciascuno dei quali esprime un particolare recettore capace di riconoscere selettivamente una certa molecola estranea (l'antigene). Il **recettore per l'antigene** dei linfociti B è un anticorpo di membrana, quello dei linfociti T è un TCR. I linfociti B e T costruiscono il loro recettore per l'antigene nel corso della loro **maturazione**, rispettivamente nel midollo osseo e nel timo, a partire dalla cellula staminale attraverso un processo di taglia e cuci del DNA. Quando il linfocito maturo incontra l'antigene, si attiva, prolifera (espansione clonale) e differenzia in una cellula effettrice coinvolta nella difesa immunitaria.

L'**immunità adattativa** si basa sull'attività dei linfociti ed è attivata in organi dedicati detti **organi linfoidi secondari**, che includono **linfonodi**, **milza** e il **tessuto linfoide associato alle mucose**.

I **linfociti** sono dotati di recettori, detti **recettori per l'antigene**, capaci di riconoscere in modo estremamente selettivo molecole estranee, chiamate, appunto, **antigeni**. Ciascun linfocito è caratterizzato dall'espressione di un particolare recettore per l'antigene che riconosce una sola particolare molecola di un solo particolare agente infettivo; questo recettore è diverso dai recettori per l'antigene espressi dagli altri linfociti. Ciascun linfocito è, quindi, specifico per un particolare antigene e non ne riconoscerà nessun altro (**specificità del riconoscimento**), motivo per cui questo tipo di immunità è detta anche **immunità specifica**.

Ciascun linfocito costruisce il proprio recettore per l'antigene nel corso della sua **maturazione** negli organi linfoidi primari (timo e midollo osseo), attraverso un processo di taglia e cuci del DNA che agisce su alcuni geni che codificano per i modelli base dei recettori per l'antigene. Questo processo porta alla generazione di miliardi di linfociti che esprimono un diverso recettore per l'antigene. I linfociti che riconoscono antigeni self (espressi dai tessuti autologhi) sono eliminati negli organi linfoidi primari, per cui negli organi linfoidi secondari si trovano solo linfociti specifici per antigeni estranei (non self). Nel corso di un'infezione l'agente infettivo è riconosciuto selettivamente dai linfociti che esprimono un recettore che riconosce uno degli antigeni espressi

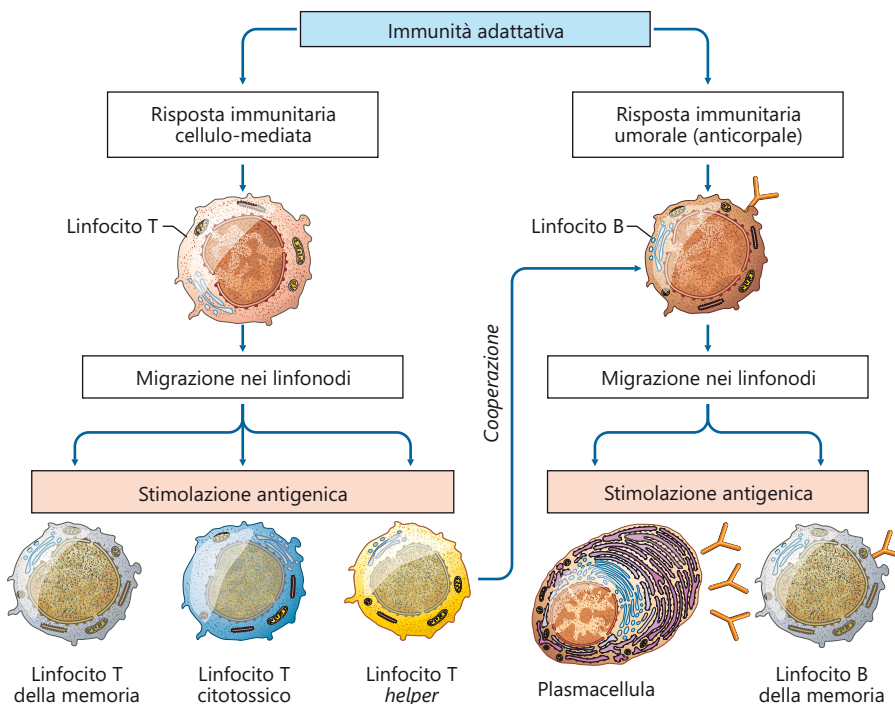


Figura 1.10 Risposta immunitaria adattativa. Nell'immunità adattativa si ha l'attivazione di linfociti T e B. I linfociti T possono essere di tipo *helper*, che producono citochine e sostengono l'attivazione delle cellule dell'immunità innata (risposta cellulo-mediata) e dei linfociti B (risposta umorale o anticorpale). I linfociti B diventano plasmacellule secernenti grandi quantità di anticorpi solubili. L'attivazione dei linfociti T e B genera anche linfociti della memoria responsabili della memoria immunologica a lungo termine.

dal microrganismo invasore. Questo riconoscimento induce l'**attivazione** del linfocito che viene, quindi, indotto a proliferare generando un'ampia popolazione (clone) di cellule figlie, tutte dotate dello stesso recettore per l'antigene della cellula di partenza (**selezione ed espansione clonale**). Allo stesso tempo questi linfociti attivati differenziano in cellule effettrici, capaci cioè di svolgere funzioni atte alla eliminazione dell'invasore (**Fig. 1.10**).

Superata l'infezione, parte di questi linfociti persistono per lunghi periodi e permettono una più rapida ed efficace risposta allo stesso antigene nel caso di un successivo nuovo incontro (**memoria immunologica**). La pratica della **vaccinazione** consiste nell'induzione di una memoria immunologica proponendo ai linfociti una versione non patogena del microrganismo nei confronti del quale si vuole indurre l'im-

munità. Il successivo incontro con il corrispondente patogeno indurrà una risposta immunitaria di memoria, che permetterà di debellare l'agente infettivo prima che possa provocare la malattia. Il graduale sviluppo della memoria immunologica e della relativa resistenza (immunità) nei confronti degli agenti infettivi già incontrati rende conto del fatto che questa **immunità** è detta **acquisita** o **adattativa**.

Esistono due tipi di linfociti dell'immunità specifica, i linfociti B e i linfociti T, distinti dal tipo di recettore per l'antigene espresso: l'**anticorpo** per i linfociti B, il **TCR** per i linfociti T. Si è calcolato che il repertorio immunitario comprende oltre 10^{13} anticorpi diversi e altrettanti TCR. Ciascun linfocito B esprime una sola variante di anticorpo ed è specifico per un solo antigene. Similmente, ciascun linfocito T esprime una sola variante di TCR ed è specifico per un solo antigene.

Un **antigene** è una molecola (in genere una macromolecola) che è legata specificamente da un anticorpo o un TCR. I linfociti B riconoscono l'antigene come tale, mentre i linfociti T lo riconoscono dopo che una cellula dendritica o un'altra cellula presentante l'antigene (*Antigen-Presenting Cell*, APC) lo ha semplificato (processato) e legato (presentato) a una molecola MHC.

I recettori per l'antigene legano una porzione limitata dell'antigene detta **epitopo** o **determinante antigenico**. Uno stesso antigene ha in genere vari epitopi che sono riconosciuti da linfociti diversi, l'attivazione dei quali porta all'espansione di vari cloni linfocitari (**risposta policlonale**) (**Fig. 1.11**).

Le caratteristiche generali della risposta immunitaria adattativa e degli antigeni sono descritte nel **capitolo 6**. I diversi tipi di vaccini sono descritti nel **capitolo 14**.

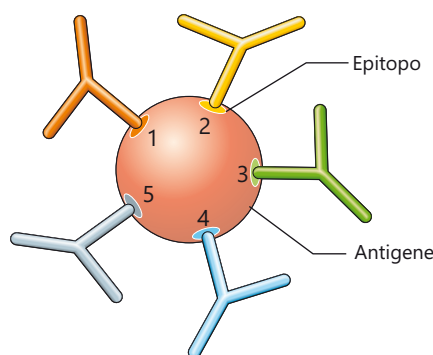


Figura 1.11 Antigeni ed epitopi. Un antigene può essere riconosciuto da anticorpi diversi, prodotti da linfociti B differenti, che legano epitopi (indicati in figura con i numeri da 1 a 5) strutturalmente diversi di quell'antigene.