



Schema riassuntivo del sistema immunitario

Sistema Immunitario

1. Innato (prima linea, non specifico)
 - a. Granulociti
 - Neutrofili (fagocitosi, NETs; batteri e funghi)
 - Eosinofili (ril. proteine cationiche tossiche; parassiti e allergie)
 - Basofili (ril. istamina e leucotrieni; infiammazione e allergie)
 - b. Monociti → Macrofagi (M1 e M2; fagocitosi, APC MHC-II, ril. citochine)
 - Cellule di Langerhans (fagocitosi, APC; difesa cute)
 - Cellule di Kupffer (fegato; fag.; RBC senescenti e batteri vena porta)
 - c. Mastociti (ril. istamina e enzimi proteolitici; primo contatto mucose)
 - d. Cellule Dendritiche (fag., APC MHC-II e MHC-I cross-priming; sentinelle)
 - e. NK (ric. MHC-I downreg., ril. p&g e IFN-γ; apoptosi)
 - f. ILC (Cellule Linfoidi Innate, ILC1, ILC2, ILC3; ril. IFN-γ e IL)
 - g. Cellule microgliali (simili a macrofagi; fagocitosi, APC; difesa SNC)
 - h. Sistema del complemento
 - i. Epiteli
2. Adattativo/Acquisito (seconda linea, specifico con memoria)
 - a. Linfociti T (timo, TCR αβ, riconoscono Ag presentati da MHC)
 - T CD4+ naïve
 - T_{h1} (ril. IFN-γ e TNF-α; microrganismi intracellulari)
 - T_{h2} (ril. IL-4, IL-5, IL-13, stimolano linf. B e SI innato; parassiti)
 - T_{h17} (ril. IL-17 (rec. neu.), IL-22 (+ barr. mucose); batteri e funghi)
 - T_{h22} (ril. IL-22; potenziano barriera mucose)
 - T_{FH} (T_h follicolari; ril. IL-21; differenziazione linf. B nei linfonodi)
 - T_{reg} (ril. IL-10 e TGF-β, inibizione linf. T e APC; evitare autoimmunità)
 - T CD8+ naïve
 - CTL (T citotossici; riconosce MHC-I Ag, ril. p&g e IFN-γ; apoptosi)
 - T della memoria
 - T_{CM} (centrale, negli organi linfoidi)
 - T_{EM} (effetttrici, migrano nei tessuti periferici)
 - T_{RM} (residente, rimangono stabilmente nei tessuti)
 - γδ T cells (TCR γδ, no MHC, mucosa intestinale; ric. Ag lipidici)
 - NKT cells (no MHC; ric. glicolipidi → CD1d, ril. p&g; apoptosi)
 - T MAIT cells (no MHC, mucose; ric. metaboliti batterici → MR1; batteri)
 - b. Linfociti B (midollo/linfonodi, BCR)
 - B naïve (ric. Ag → IgM, T_h ric. MHC-II Ag e li attiva, espansione clonale)
 - Plasmacellule (IgM → IgG/IgA/IgE; neutr., opson., att. complemento)
 - B della memoria

Cellule dell'immunità innata

Le cellule dell'immunità innata vengono attivate da microbi grazie alle molecole PAMP e dalle cellule danneggiate o necrotiche tramite molecole DAMP.

Recettori per l'immunità innata

I PRR sono recettori per PAMP e DAMP presenti su APC professionali (macrofagi, DC e linfociti B):

- **Recettori Toll-Like (TLR)** → Recettori specifici per diversi componenti microbici, come lipoglicani batterici (TLR2), RNA virale a doppia elica (TLR3-7-8), LPS dei Gram⁻ (TLR4), flagellina (TLR5) e frammenti di DNA CPG non metilato (TLR9). Sono localizzati sia sulla membrana cellulare che negli endosomi, dove si trovano i microrganismi fagocitati.
- **Recettori NOD-Like (NLR)** → Presenti nel citoplasma, rilevano prodotti microbici e sostanze indicanti danno tissutale (ATP e cristalli di acido urico) che entrano per fagocitosi o pori.
- **Recettori RIG-Like (RLR)** → Riconoscono RNA virale a doppio filamento.
- **Recettori lectinici** → Carboidrati specifici (glicani dei funghi e mannosio di alcuni batteri).
- **Recettori scavenger (SR)** → Legano un'ampia gamma di molecole microbiche (LPS) e molecole danneggiate (LDL ossidate nell'aterosclerosi, detriti cellulari morti), contribuendo a eliminare patogeni e detriti cellulari tramite fagocitosi.
- **Recettori Fcγ (FcγR)** → Riconoscono la regione Fc delle IgG legate a patogeni o cellule infette, collegando il SI adattativo a quello innato.
- **Recettori del complemento (CR)** → Legano i patogeni opsonizzati dal complemento (come C3b e C4b), favorendone l'eliminazione.

I TLR4 riconoscono il LPS. Questo è possibile grazie alla proteina LBP che lo lega e lo porta alla glicoproteina CD14, ancorata alla superficie cellulare. Da qui viene trasportato al recettore TLR4 dove si lega grazie al co-recettore MD-2.

Il LPS è un componente della membrana esterna dei Gram⁻, è un'endotossina strutturale che viene rilasciata alla morte del batterio, dalla frammentazione della membrana. La parte tossica è la Lipid A, una componente fatta da acidi grassi legati a disaccaridi fosforilati. Alla Lipid A è legato il core oligosaccaridico, che fa da ponte all'O antigene, una catena polisaccaridica variabile da ceppo a ceppo e usata dal SI adattativo come Ag. Il Lipid A stimola una risposta immunitaria che ad alte dosi, come nelle setticemie, causa shock settico e CID.

Neutrofili

Granulociti PMN, Hanno nucleo multilobato e granulazioni citoplasmatiche. Sono i leucociti più abbondanti nel sangue (4000-10000/ μ L). Rappresentano le prime linee di difesa contro batteri e funghi e i primi a raggiungere il sito di infiammazione. Agiscono mediante fagocitosi, oltre alla formazione di NETs al momento della morte cellulare, formate da materiale nucleare. Vengono reclutati e attivati da TLR, TNF, citochine (IL-1 e chemochine) e complemento. Nel fagolisosoma ci sono enzimi quali la NADPH ossidasi, che converte l'ossigeno in anione superossido (O_2^-), generando ROS (burst ossidativo), l'iNOS che produce NO, e proteasi lisosomiali.

Eosinofili

Difendono dai parassiti (elminti) e sono coinvolti nelle risposte allergiche e nelle infiammazioni croniche. Vengono attivati da IgE, IgG e IL-5. Agiscono principalmente per degranulazione, liberando tossine per i parassiti come perossidasi e proteine cationiche, che creano anche infiammazione. Hanno un ruolo rilevante nell'asma e in alcune malattie autoimmuni.

Basofili

Presenti nel sangue. Partecipano alle reazioni di ipersensibilità di tipo I, rilasciando granuli contenenti istamina e IL-4 (che attiva i linfociti T_h2 e stimola i linfociti B a produrre IgE) in risposta a IgE legate al recettore FcεRI.

Monociti e Macrofagi

Leucociti MN, presentano nucleo a forma di fagiolo, citoplasma abbondante e privo di granulazioni. Meno abbondanti nel sangue, 500-1000/μL. Anche loro hanno principale attività fagocitaria. Nei tessuti si differenziano in macrofagi (alcuni tessuti hanno i loro macrofagi residenti). Vengono reclutati in modo simile ai neutrofili e sono APC professionali.

L'azione fagocitaria, più lenta rispetto a quella dei neutrofili, dei **macrofagi** è mediata da recettori sulla superficie cellulare sia per componenti microbiche che per Ab opsonizzanti. Ci sono 2 vie di attivazione per i 2 tipi di macrofagi:

- **Via di attivazione classica (M1)** → da attivazione dei TLR e IFN-γ, eliminano i microrganismi e avviano infiammazione.
- **Via di attivazione alternativa (M2)** → da IL-4 e IL-13, riparano i tessuti e modulano l'infiammazione.

Mastociti

Localizzati in tessuto connettivo, pelle e mucose. Sono coinvolti nelle reazioni allergiche poiché esprimono recettori ad alta affinità (FcεRI) per le IgE. Dopo una prima esposizione a un allergene, le IgE si legano ai recettori FcεRI dei mastociti, e alla successiva esposizione l'allergene si lega alle IgE, causando la degranulazione e il rilascio di istamina e altri mediatori. Hanno anche un ruolo nell'infiammazione, rilasciando derivati dall'AA, IL-4, IL-5, TNF-α e chemochine.

Cellule dendritiche

Sono localizzate nella cute e nelle mucose, vengono attivati da molecole che legano i TLR o Ab. Dopo l'attivazione aumentano l'espressione di MHC-II e molecole costimolatorie (CD80, CD86). Secernono anche PG, TNF-α e IL-12 con attività pro-infiammatoria. Sono APC professionali.

Per bloccare la replicazione virale secernono IFN di tipo I (IFN-α e IFN-β). Questi IFN legano i recettori delle cellule circostanti rendendo la cellula ostile alla replicazione virale. Inoltre aumentano la capacità delle NK di uccidere le cellule infette.

Quando fagocitano cellule infette da virus, espongono gli Ag virali anche su MHC-I (cross-priming), e non MHC-II come fanno normalmente le APC professionali. Questo per essere riconosciute dai linfociti T CD8⁺ che li riconosceranno come Ag provenienti da una cellula.

Cellule Natural Killer

Uccidono le cellule infettate da virus o batteri intracellulari e quelle danneggiate, oltre a produrre IFN-γ che attiva i macrofagi aumentando la capacità di uccidere i microrganismi. Con l'attivazione, rilasciano granuli contenenti perforine (formano pori transmembrana nella cellula bersaglio, permettendo l'ingresso dei granzimi) e granzimi (entrano nelle cellule e attivano le caspasi, inducendo apoptosi). Eliminano quindi i serbatoi cellulari dell'agente infettivo. Le citochine rilasciate dai macrofagi (es. IL-12) attivano le NK, che a loro volta rilasciano IFN-γ, potenziando l'attività dei macrofagi.

L'attivazione delle NK è determinata da un bilanciamento tra attività sui recettori attivatori e inibitori. I recettori inibitori delle NK sono attivati dalle molecole de MHC-I, quindi la loro mancata o ridotta espressione, ad esempio perché un virus ne inibisce l'esposizione in modo da non far rivelare la sua attività, causa l'attivazione delle NK.

Sistema del complemento

Insieme di proteine circolanti e proteine associate alla membrana. L'attivazione è permessa da una cascata enzimatica che amplifica la risposta. Ci sono 3 vie di attivazione:

- **Via alternativa:** attivazione di alcune proteine del complemento sulla superficie microbica (immunità innata).
- **Via classica:** innescata dopo il legame degli Ab ai microrganismi (immunità adattativa).
- **Via della lectina:** innescata dal legame della lectina al mannosio delle glicoproteine dei microrganismi. Attiva le proteine della via classica, ma in assenza di Ab (immunità innata).

Il complemento svolge 3 azioni nella difesa dall'ospite:

- C3b riveste i patogeni facilitandone il riconoscimento da parte dei fagociti (opsonizzazione).
- C5a e C3a sono chemiotattici per i fagociti e ne promuovono il reclutamento.
- Formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC) composto da C5b, C6, C7, C8 e C9, che si inserisce nella membrana batterica e ne causa la morte per lisi osmotica.

Altre proteine plasmatiche

La lectina lega il mannosio, rivestendo i batteri, attivando il complemento e promuovendo la fagocitosi. La CPR lega la fosforilcolina dei batteri promuovendone la fagocitosi. A seguito di un'infezione i livelli ematici di queste proteine, insieme a fibrinogeno, α_1 -antitripsina e ferritina (dette proteine della fase acuta), aumentano.

Sequenza di attivazione del SI innato

Le DC e i macrofagi sono le prime cellule ad entrare in contatto col patogeno, quindi vengono attivate dal legame di componenti batteriche con PRR. Dopo l'attivazione seceranno citochine come TNF- α , IFN- γ e chemochine, che reclutano neutrofili e monociti. IFN- γ e IL-1 hanno effetti sistemicci come azione sull'ipotalamo che causa febbre. Insieme a IL-6, stimolano il fegato a produrre CPR e fibrinogeno. L'IL-12 attiva i NK e promuove il differenziamento dei linfociti T. Se il patogeno è di origine virale, vengono prodotti IFN- α che attiva i NK e IFN- β che prepara le cellule vicine, creando un ambiente ostile alla replicazione virale.

Ne consegue quindi un reclutamento di neutrofili (fagocitosi, NETs), monociti \rightarrow macrofagi (fagocitosi, NO, APC), NK (apoptosi cellule infette) e in caso di parassiti, eosinofili. A questo si aggiunge l'attivazione del complemento per via alternativa o via della lectina, con C3b che opsonizza, C3a e C5a che richiamano cellule.

Il NO è un gas importante nell'ambito dell'immunità innata. Viene prodotto a partire dalla L-arginina, per azione dell'enzima iNOS indotto da citochine infiammatorie (IFN- γ , TNF- α) o dal legame di PAMP con i TLR. Viene usato soprattutto da macrofagi M1 e DC grazie all'azione combinata di IFN- γ e attivazione dei TLR, ma anche dai neutrofili. La sua azione è sinergica con i ROS, in particolare lo ione O_2^- , con cui reagisce per dare perossinitrito ($ONOO^-$), un potente ossidante e nitrosante che danneggia DNA, proteine e membrane batteriche. Il NO è anche un antivirale, inibendone la replicazione, bloccando la sintesi proteica virale e inducendo apoptosi nelle cellule infette. È anche un immunomodulatore.

Controllo della risposta immunitaria

Per prevenire eccessivi danni tissutali vengono prodotte citochine antinfiammatorie come IL-10 e IL-1Ra da macrofagi, DC e neutrofili attivati. Ci sono anche meccanismi di feedback attraverso i quali i segnali che attivano la produzione di citochine pro-infiammatorie, inducono l'espressione di inibitori dei mediatori. Anche i linfociti T_{reg} contribuiscono alla regolazione.

Attivazione del SI adattativo

Le risposte del SI innato generano molecole che permettono l'attivazione del SI adattativo. L'Ag, presentato tramite MHC o riconosciuto dai linfociti B, rappresenta il primo segnale. Tuttavia, per l'attivazione completa dei linfociti è necessario anche un secondo segnale, che si verifica solo in presenza di una reale infezione. Questo per far sì che i linfociti non si attivino senza motivo.

Le DC e i macrofagi esprimono costimolatori (CD80 e CD86) quando attivati da PRR o NK, che promuovono l'attivazione dei linfociti che già hanno riconosciuto l'Ag. Inoltre queste cellule producono IL-1, IL-6 e IL-12 che stimolano il differenziamento dei linfociti naïve.

Cellule dell'immunità adattativa

L'immunità adattativa è una risposta altamente specifica che si sviluppa più lentamente rispetto a quella innata, ma è in grado di generare una memoria immunologica duratura. Le principali cellule coinvolte sono i linfociti T e B, capaci di riconoscere specificamente Ag attraverso recettori clonali, cioè ogni cellula possiede un recettore unico, diverso da quello di tutte le altre, generato casualmente attraverso la ricombinazione V(D)J dei segmenti genici.

Linfociti T

Si sviluppano nel timo. Durante la maturazione nel timo, i linfociti T subiscono una selezione positiva (che favorisce il riconoscimento del self-MHC) e una negativa (che elimina le cellule autoreattive), per garantire tolleranza al self e capacità di riconoscere Ag presentati tramite MHC grazie al recettore TCR αβ. Grazie alla ricombinazione V(D)J ogni clone riconosce uno specifico complesso MHC-peptide perché possiede un TCR univoco. Presentano recettori CD28 che legano le molecole costimolatorie CD80 e CD86 espresse dalle APC dell'immunità innata.

Esistono due principali sottopopolazioni e i linfociti T della memoria:

- **CD4⁺ naïve → (T helper)** → Riconoscono Ag presentati su MHC-II dalle APC professionali (macrofagi, DC, linfociti B). Coordinano la risposta immunitaria attivando linfociti B, macrofagi e altri linfociti T.
 - **T_h1** → Stimolano l'immunità cellululo-mediata contro patogeni intracellulari (virus e batteri intracellulari). Producono IFN-γ che attiva i macrofagi M1, aumenta l'espressione di MHC e stimola i linfociti B a produrre IgG opsonizzanti. Producono anche TNF-α pro-infiammatorio.
 - **T_h2** → Stimolano l'immunità umorale e la risposta contro parassiti extracellulari, come elmi. Producono IL-4 che stimola i linfociti B a produrre IgE, IL-5 che recluta eosinofili e IL-13 che stimola la secrezione di muco e l'attivazione dei macrofagi M2 per la riparazione del danno tissutale.
 - **T_h17** → Reclutano neutrofili e potenziano l'infiammazione acuta nella difesa da batteri e funghi come la candida. In particolare producono IL-17 che recluta neutrofili e IL-22 che mantiene l'integrità degli epitelii e stimola la produzione di peptidi antimicrobici.

- **T_h22** → Simili ai T_h17, ma producono solo IL-22 che rinforza le barriere epiteliali.
- **T_{FH}** → Stimolano la differenziazione dei linfociti B naïve in plasmacellule e linfociti B della memoria nei centri germinativi dei linfonodi, producendo IL-21 e IL-4.
- **T_{reg}** → Sopprimono l'attivazione immunitaria per prevenire l'autoimmunità producendo IL-10 e TGF-β, che sopprimono l'attività di T_h1, T_h2 e T_h17, CTL, linfociti B e APC.
- **CD8⁺ naïve** → (**T citotossici**) → Riconoscono Ag su MHC-I. Uccidono cellule infette o tumorali inducendo l'apoptosi attraverso il rilascio di perforine e granzimi. Interessano anche cellule di organi trapiantati che espongono MHC-I non-self causando rigetto acuto.
- **T della memoria** → Sopravvivono dopo la prima infezione e garantiscono una risposta più rapida e potente alla riesposizione allo stesso Ag.

Oltre a questi, esistono anche **linfociti T non convenzionali**, condividono caratteristiche sia dell'immunità innata che adattativa, quali γδ T cells, NKT cells e MAIT cells:

- **γδ T cells** → Esprimono recettori TCR γδ e sono presenti soprattutto in mucose, intestino, cute e epitelio respiratorio. Riconoscono Ag non peptidici, come fosfolipidi batterici, senza che vengano presentati dal MHC. Agiscono rapidamente in modo simile ai meccanismi del SI innato, difendendo gli epitelii.
- **NKT cells** → Esprimono recettori TCR αβ, ma invece di riconoscere Ag legati ai MHC, riconoscono glicolipidi (es. da micobatteri) presentati da CD1d, una molecola MHC-like non polimorfica. Quando vengono attivate producono grandi quantità di citochine (IFN-γ, IL-4), regolando altre cellule. In modo simile alle NK, alcune sottopopolazioni di NTK, producono anche perforine e granzimi. Sono quindi importanti soprattutto nella difesa da micobatteri, oltre a regolare la risposta infiammatoria.
- **MAIT cells** → Esprimono recettori TCR αβ, ma riconoscono metaboliti della sintesi della vitamina B₂ di batteri e funghi, presentati da MR1, una molecola MHC-like. Sono presenti nelle mucose intestinali e polmonari, nel fegato e nel sangue. All'attivazione rilasciano IFN-γ, TNF-α, IL-17 e sono citotossiche verso le cellule infette. Sono le prime linee di difesa delle mucose da batteri e lieviti e hanno un ruolo nelle IBD.

Linfociti B

I linfociti B naïve riconoscono gli Ag senza necessità di presentazione tramite MHC, grazie ai loro recettori BCR, che sono IgM e IgD di membrana. Producono Ig, fornendo immunità umorale. La ricombinazione V[D]J fa sì che ogni clone riconosca uno specifico Ag grazie ai suoi BCR univoci.

L'attivazione completa è possibile grazie ai linfociti T_h. In particolare, il BCR lega un Ag, il complesso viene endocitato e processato, quindi i peptidi vengono presentati su un recettore MHC-II. Un CD4⁺ specifico riconosce il complesso peptide-MHC-II e fornisce due segnali costimolatori: il legame tra la proteina transmembrana CD40L (T) e il recettore CD40 (B) permette la proliferazione e il differenziamento dei B naïve; la secrezione di citochine guidano la classe di anticorpi prodotti. È possibile anche attivazione senza costimolatori, ma la risposta è limitata, senza memoria, e vengono prodotte solo IgM, senza class switch.

Dopo l'attivazione, molti linfociti B migrano nei centri germinativi dei follicoli linfatici e inizia il processo di ipermutazione somatica (SHM): vengono create mutazioni puntiformi nelle porzioni di DNA che andranno a costituire le regioni CDR (ipervariabili) delle Ig.

Grazie ai linfociti T_{FH} vengono selezionati i cloni linfocitari che producono le molecole in grado di legare meglio l'antigene.

In seguito avviene il class switch (scambio isotipico di classe), in cui le citochine secrete dai linfociti T_h decidono quale regione costante della catena pesante verrà prodotta.

Una volta attivati, si differenziano in:

- Plasmacellule → Producono Ab, non esprimono più BCR.
- Cellule della memoria → Per una risposta più veloce in caso di esposizione futura.

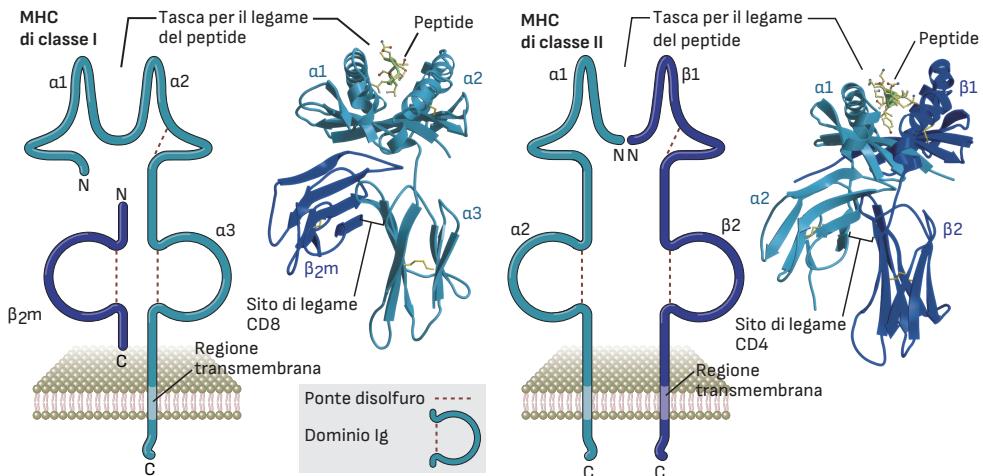
MHC e presentazione dell'antigene ai linfociti T

Struttura delle molecole MHC

Per il riconoscimento dell'Ag, esso deve essere necessariamente associato a MHC self. Esse sono proteine di membrana espresse dalle APC. Le molecole MHC sono importanti nei trapianti, perché se l'organo donato esprime MHC diverse da quelle che riconosce il ricevente come self, si avrà il rigetto. Negli umani, prendono il nome di HLA (antigene leucocitario umano).

Hanno una tasca che accoglie il peptide, e si dividono in 2 classi:

- **MHC-I** → Espresse da tutte le cellule nucleate + piastrine che li ereditano dai megacarociti (solo i RBC non le esprimono). Formate da una catena α unita non covalentemente ad una β₂-microglobulina. La tasca è formata dalle porzioni ammino-terminali dei domini α₁ e α₂. Questi domini sono polimorfici. Il dominio α₃ è invariante e viene legato dal co-recettore CD8. Quindi permette l'attivazione solo dei linfociti T CD8⁺.
- **MHC-II** → Espresse solo dalle APC (principalmente DC, macrofagi e linfociti B). Formate da 1 catena α e una β. La tasca è formata dalle porzioni ammino-terminali dei domini α₁ e β₁, che sono regioni polimorfiche. La regione β₂, non polimorfica, è legata dai recettori CD4 dei linfociti T CD4⁺, gli unici capaci di riconoscere MHC-II.



I domini di legame con il peptide sono polimorfici, cioè gli amminoacidi sono variabili da persona a persona, ereditati geneticamente da entrambi i genitori e espressi in maniera co-dominante. Quindi al contrario di quello che avviene per i recettori TCR e BCR, non c'è ricombinazione somatica. Nell'uomo esistono 3 geni polimorfici di classe I, HLA-A, HLA-B e HLA-C, ereditati ognuno dai 2 genitori, quindi in totale 6 MHC-I sono esprimibili da ciascuna cellula. Negli MHC-II, il polimorfismo risiede nelle catene β, e vengono ereditati 1 gene HLA-DP, 1 HLA-DQ e 1 o 2 HLA-DR della catena β, da ciascun genitore, quindi un totale di 6-8 molecole diverse espresse.

Legame del peptide alle molecole MHC

Ciascuna molecola MHC può legare 1 peptide alla volta. Non è specifica per un singolo peptide, quindi può legare diversi peptidi, ma non tutti quelli esistenti. Solo le catene legate ad un peptide sono stabili, perciò quelle, non utili, che non sono legate, non affollano inutilmente la membrana. Le molecole MHC si legano anche a peptidi self, ma i linfociti circolanti sono selezionati per non reagire agli Ag self, sia per preselezione nel timo (tolleranza centrale), che per assenza, nel caso avvenga una risposta a molecole self, di segnali costimolatori (tolleranza periferica).

Presentazione dell'antigene ai linfociti T

Per il sistema MHC-II - CD4, le APC fagocitano l'Ag e lo tagliano in piccoli peptidi grazie a enzimi proteolitici. Le MHC-II prodotte dal RE vengono associate a una proteina, la catena invariante (Ii), che occlude la tasca evitando la formazione di complessi con peptidi intracellulari (destinati al MHC-I), e indirizza il complesso al fagolisosoma. Inviato nel fagolisosoma, l'MHC-II si libera del Ii, che viene degradato dall'ambiente del fagolisosoma, ed è libero di legare peptidi. Infine viene portato sulla membrana per essere riconosciuto da un linfocita T esprimente il recettore CD4 con TCR specifico per l'Ag.

Per il sistema MHC-I - CD8, gli Ag prodotti nel citoplasma e nel nucleo vengono inviati ai proteasomi dove vengono processati in piccoli peptidi, attivamente pompatisi nel RE dai TAP e legati alle molecole MHC-I neosintetizzate. Questi peptidi, oltre a quelli self, non indicativi di anomalie, vengono prodotti a partire da virus, batteri intracellulari fagocitati e fuoriusciti dai fagosomi, e peptidi self mutati, prodotti in eccesso o che non dovrebbero esser prodotti, a causa di alterazioni genetiche. Il complesso MHC-I-peptide viene quindi esposto sulla membrana per essere riconosciuto da un linfocita T CD8⁺ con TCR specifico per l'Ag. Alcuni virus bloccano la via che porta all'espressione di MHC-I, ma i NK possono identificare le cellule che non esprimono MHC-I.

Effetto fisiologico

L'attivazione dei CD4⁺ stimola sia l'attivazione e la differenziazione dei linfociti B, in modo che producano Ab, che il reclutamento e l'attività dei fagociti. Si ha quindi un ambiente adatto all'eliminazione dei patogeni extracellulari.

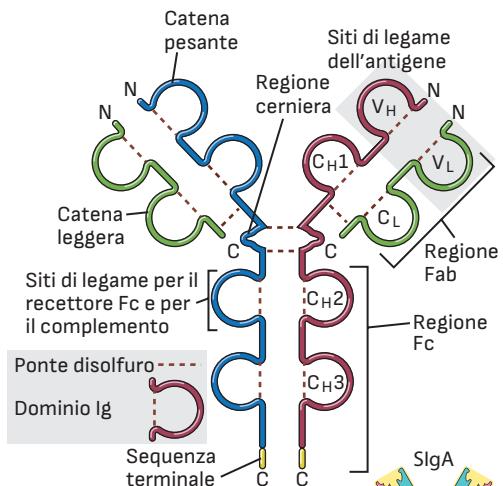
L'attivazione dei CD8⁺ stimola la loro differenziazione in CTL, permettendogli di espletare l'attività citotossica. Si ha quindi un ambiente adatto all'eliminazione dei patogeni intracellulari e di cellule danneggiate.

Anticorpi e linfociti B

I linfociti B usano BCR, Ab di membrana (IgM e IgD), per riconoscere uno specifico Ag, che può essere una proteina, un polisaccaride, un lipide o una sostanza chimica. I BCR sono Ig, che presentano alcune differenze: presenza di un dominio integrale di membrana e di un gruppo di trasduzione del segnale che trasmette i segnali di attivazione del recettore. Per l'attivazione del linfocita B è necessario il cross-linking, cioè l'attivazione di più BCR adiacenti.

Gli Ag possono essere espressi sulla superficie dei patogeni o solubili. Possono anche venire presentati dai DC e macrofagi che li catturano ed espongono non processati ai linfociti B.

Anticorpi



altri 2-3 domini C. La Fab riconosce l'Ag, mentre la Fc è responsabile dell'attività biologica e delle funzioni effettive dell'Ab.

Tra Fab e Fc c'è una regione cerniera che permette flessibilità tra le Fab e adattabilità all'Ag.

Esistono 2 tipi di catene leggere: κ e λ, che differiscono nella regione C, ogni linfocita B ne esprime un solo tipo. Esistono 5 tipi di catene pesanti che determinano l'isotipo: μ → IgM, δ → IgD, γ → IgG, ε → IgE, α → IgA. A loro volta ci sono 2 sottotipi di catene α e 4 sottotipi di catene γ. IgG, IgA e IgE sono monomeri e possiedono 2 siti di legame, IgA sono dimeri e ne possiedono 4, IgM sono pentameri e ne possiedono 10. Anche se sono specifici per un Ag, è possibile che si leghino anche ad altri Ag (cross-reactività) per somiglianza strutturale degli epitopi.

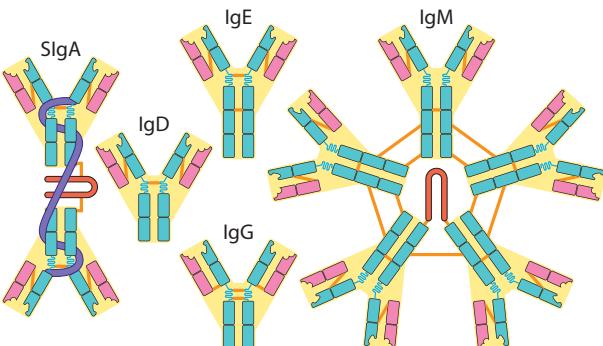
Nel class switch viene mantenuto il dominio V invariato, mentre quello C cambia. La maturazione dell'affinità (SHM) permette di rafforzare l'affinità con cui si legano agli epitopi degli Ag, ed è seguita da selezione clonale guidata dai T_{FH}.

Entrando nel dettaglio dei vari anticorpi,abbiamo che:

- IgA → Presente anche come monomero nel sangue, ma principalmente è responsabile dell'immunità mucosale (secreto dalle mucose di intestino, saliva, tratto respiratorio e genitourinario), dove si presenta sotto forma di dímero, prodotto dai tessuti linfoidi associati alle mucose. Blocca il legame tra patogeno e epitelio impedendone l'attraversamento. Secreto anche nel latte materno come dímero, protegge il tratto gastrointestinale del neonato da infezioni batteriche e virali.
- IgD → Recettore non secreto dei linfociti B naïve, contribuisce al riconoscimento dell'Ag.
- IgE → Seocreto come monomero. Utile nella difesa dai parassiti, è responsabile delle reazioni di ipersensibilità di tipo I, attiva eosinofili, basofili e mastociti.

Sono molecole formate da 4 catene polipeptidiche unite da ponti disolfuro: 2 pesanti (H) e 2 leggere (L), ognuna con 1 regione costante (C) e 1 variabile (V). Nelle regioni V_H e V_L sono presenti quelle ipervariabili (CDR), complementari all'Ag. In particolare quella più variabile e che contribuisce maggiormente al legame con gli epitopi degli Ag è la CDR3, vicina alla giunzione tra C e V.

Funzionalmente l'Ab ha 2 porzioni Fab composte dal dominio V e da quello C adiacente, e 1 porzione Fc costituita dagli



- IgG → Rilasciato come monomero, sopravvive molto tempo nel sangue e passa ai tessuti periferici. Responsabile di opsonizzazione, attivazione del complemento, citotossicità NK mediata dagli Ab e immunità neonatale (attraversa la placenta e l'epitelio intestinale del neonato grazie al FcRn).
- IgM → Recettore, anche secreto come pentamero prima del class switch. Attiva il complemento dalla via classica.

Reazioni di ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono risposte immunitarie esagerate o inadeguate che, invece di proteggere l'organismo, causano danni ai tessuti. Possono derivare da un'esposizione ad antigeni innocui oppure da antigeni self (autoimmunità).

Tipo I – Ipersensibilità immediata – Anafilassi

È una reazione immediata (secondi/minuti) IgE-mediata. Alla prima esposizione, le DC presentano l'Ag tramite recettori MHC-II. I linfociti T CD4⁺ naïve lo riconoscono e si differenziano in T_h2, che stimolano i linfociti B al class switch per produrre IgE, che si legano ai recettori FcεRI presenti sui mastociti e basofili.

Alla seconda esposizione, l'Ag si lega alle IgE sulla superficie di basofili e mastociti (come per i BCR, è necessario il cross-linking su almeno 2 recettori adiacenti) e si ha degranulazione immediata con rilascio di istamina, eparina, proteasi, citochine pro-infiammatorie come TNF-α e metaboliti dell'AA (PG e leucotrieni). Questo causa vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare, broncospasmo, prurito, ipotensione e danno tissutale. Se sistemica si ha anafilassi e nei casi più estremi questo porta allo shock anafilattico.

Si tratta con antistaminici, adrenalina, e immunoterapia anticorpo-specifica desensibilizzante.

Tipo II – Ipersensibilità citotossica – Anticorpo-mediata

Tipica delle reazioni trasfusionali, malattia emolitica del neonato, reazioni a farmaci. È più lenta di quella di tipo I (ore/giorni) ed è mediata da IgG o IgM. L'Ab lega l'Ag (endogeni, o esogeni aderenti, cioè farmaci che si legano proteine endogene modificandone la conformazione).

Da qui si può avere lisi diretta o opsonizzazione. Nella lisi diretta, le Ig legate all'Ag attivano il complemento che distrugge la membrana cellulare per formazione del MAC causando lisi. Questo avviene nell'incompatibilità ABO. Nell'opsonizzazione gli Ab o i frammenti C3b opsonizzano la cellula per renderla più suscettibile alla fagocitosi. Questo avviene nell'incompatibilità Rh, dove gli eritrociti Rh⁺ vengono opsonizzati da IgG materne anti-Rh e fagocitati.

Tipo III – Ipersensibilità da immunocompleSSI

Richiedono un tempo simile a quelle di tipo II (ore/giorni). Sono caratterizzate dalla formazione di complessi Ag-Ab che si depositano nei tessuti e, interagendo con i mediatori del siero e con il complemento, causano una risposta infiammatoria e danno tissutale, perché i frammenti C3a e C5a richiamano neutrofili, causando infiammazione locale e danno tissutale. Causano vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni), glomerulonefrite. Sono originate da infezioni da patogeni, come lo streptococco che causa glomerulonefrite post-streptococcica, farmaci contenenti proteine eterologhe, come gli antidoti, malattie autoimmuni, come la LES.

Tipo IV – Ipersensibilità ritardata – Cellulo-mediata

È mediata da linfociti T. Comprende tutte le classiche reazioni di ipersensibilità provocate da linfociti T CD4⁺ (che producono IFN-γ → infiammazione e attivazione dei macrofagi) e la citotossicità cellulo-mediata dai linfociti CTL. È la principale risposta per combattere gli organismi intracellulari. Riguarda dermatite da contatto, test alla tubercolina (Mantoux), risposta immunitaria alla TBC, T1DM, celiachia, sclerosi multipla, artrite reumatoide e rigetto acuto del trapianto.

Nel test di Mantoux si fa un'iniezione intradermica di derivati proteici della tubercolina per valutare la risposta immunitaria di eventuali linfociti T CD4⁺ già sensibilizzati, che rilasciano IFN-γ → infiammazione locale, rilevabile clinicamente dopo 48–72h osservando un rigonfiamento duro di diametro superiore al valore soglia, che può essere di 5, 10 o 15 mm a seconda della classe di rischio a cui appartiene il paziente. Può essere positivo anche nelle persone vaccinate.

Al contrario, nel test QuantiFERON si misura in vitro la produzione di IFN-γ da parte dei linfociti T dopo stimolazione con antigeni specifici non presenti nel BCG, quindi non è positivizzato nelle persone vaccinate.

Tipo V – Mediata da anticorpi stimolanti recettori

Simile a quella di tipo II, ma gli autoAb non distruggono la cellula bersaglio, bensì si legano a recettori di membrana e li attivano, alterandone la funzione. Sono coinvolti i linfociti B. Ne è un esempio il Morbo di Graves, in cui gli Ab si legano al recettore del TSH causando aumento della produzione di ormoni tiroidei e ipertiroidismo.

Tipo VI – Citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC)

Simile a quella di tipo II. Le cellule vengono riconosciute dagli Ab, ma la distruzione è effettuata da cellule effettrici: soprattutto le NK (attivate tramite recettori FcγR), ma anche eosinofili e macrofagi, attraverso il meccanismo ADCC. È coinvolta nel rigetto di trapianto cronico, nell'eradicazione di cellule tumorali o infette opsonizzate, e nell'infezione da virus Epstein-Barr, in cui il bersaglio degli Ab sono i linfociti B infetti.

Tipo VII – Mediata da anticorpi bloccanti recettori

Simile a quella di tipo II. Gli autoAb si legano ad un recettore di membrana inibendone l'attivazione o favorendone la degradazione. Ad esempio la Miastenia gravis, una malattia neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità, perché gli autoAb attaccano i recettori dell'ACh sulla giunzione neuromuscolare. Altri esempi includono l'ipotiroidismo autoimmune e l'anemia perniciosa.

Autoimmunità e tolleranza

Se l'esposizione ad un antigene spinge il linfocita a proliferare e differenziarsi in cellule effettrici e della memoria, si è in presenza di un antigene immunogeno. Se, invece, l'esposizione di un antigene porta allo sviluppo di tolleranza, causando l'inattivazione funzionale del linfocita, si è davanti ad un antigene tollerogeno.

Normalmente, gli antigeni self sono tollerogeni e quelli di microbi e virus sono immunogeni. La

tolleranza è detta centrale quando gli Ag self vengono incontrati negli organi linfoidi primari dai linfociti in sviluppo, o periferica se gli Ag self vengono incontrati negli organi linfoidi secondari o nei tessuti periferici.

Negli individui sani, nonostante la selezione negativa a livello del timo è normale trovare molti **linfociti T** autoreattivi, quindi interviene la tolleranza periferica per assenza di costimolatori, con anergia dei linfocita, oppure vengono attivamente inibiti dai T_{reg} , che sopprimono le risposte autoreattive.

Nei **linfociti B**, invece, la selezione negativa della tolleranza centrale è nel midollo osseo, dove i linfociti B che reagiscono ad Ag self vanno incontro a editing recettoriale o ad apoptosi. Quelli che, nonostante tutto, giungono a maturazione, se vengono attivati in assenza di linfociti T, diventeranno anergici per tolleranza periferica.

Malattie autoimmunitarie

Quando i meccanismi che dovrebbero impedire al SI di reagire a molecole self non funzionano, il SI reagisce attaccando cellule e tessuti dell'individuo, si ha quindi autoimmunità. I principali fattori coinvolti nello sviluppo di malattie autoimmunitarie sono l'ereditarietà (spesso coinvolgono loci genici associati agli alleli MHC, in particolare quelli di classe II), alcuni stimoli ambientali (come le infezioni, che creando infiammazione e danno tissutale possono rompere l'anergia dei linfociti T autoreattivi, oppure attraverso il mimetismo molecolare, in cui un Ag microbico presenta epitopi simili a quelli di Ag self, innescando una risposta autoreattiva crociata) e il sesso femminile. Nonostante questi fattori abbiano un ruolo accertato, non c'è un'associazione causa-effetto, e l'esatta eziologia delle patologie autoimmunitarie è multifattoriale e in parte sconosciuta.

Immunità contro tumori

Il SI adattativo, in particolare i linfociti T CD8⁺, ha il compito di eliminare le cellule trasformate, bloccando l'espansione dei tumori. Ma anche in individui immunocompetenti, questo non sempre avviene. Gli antigeni tumorali sono spesso proteine normali mutate, in particolare proteine oncogene e proteine oncosoppressori mutate, oppure proteine di virus oncogeni. Normalmente queste proteine espresse in maniera eccessiva o mutate causano una risposta immunitaria pur essendo self, per via della loro espressione aberrante (ad esempio, le proteine embrionali CEA e AFP, nell'adulto non creano tolleranza, e il SI dovrebbe rispondere).

Gli Ag tumorali vengono esposti su recettori MHC-I da APC che hanno fagocitato le cellule tumorali (cross-priming). E' l'attivazione dei linfociti T CD8⁺, però necessita anche di costimolatori espressi dalle APC dopo una risposta innata, o dalla risposta di linfociti T CD4⁺ attivati da una APC che ha fagocitato una cellula tumorale ed esposto l'Ag su una molecola MHC-II. Una volta che i linfociti T CD8⁺ naïve si sono differenziati in CTL possono agire da soli direttamente sulle cellule tumorali. È possibile che anche altre risposte (CD4⁺ e Ag) contribuiscano a ridurre la crescita tumorale.

Ci sono vari meccanismi che permettono ai tumori di eludere la risposta immunitaria. Spesso la crescita del tumore può superare quantitativamente la risposta immunitaria; gli Ag tumorali hanno scarsa immunogenicità per via della somiglianza ad Ag self; i tumori smettono di esporre gli Ag che hanno causato la risposta immunitaria (varianti con perdita dell'Ag); smettono di esprimere molecole MHC-I (cosa che permette comunque il loro riconoscimento da parte delle NK); secernono citochine che sopprimono la risposta immunitaria come TGF-β; sopprimono la risposta immunitaria esprimendo molecole inibitorie dei linfociti...

Immunoterapia contro tumori

I meccanismi che permettono ai tumori di non venire eliminati dal SI sono alla base dell'utilizzo di immunoterapie come gli inibitori dei checkpoint immunologici (anti-PD-1, anti-CTLA-4), che mirano a riattivare le risposte T contro i tumori. Grazie all'elevata specificità delle risposte immunitarie, la strategia dell'immunoterapia generalmente non causa i devastanti effetti che la chemioterapia e la radioterapia hanno sulle cellule sane.

Le strategie usate dall'immunoterapia nella lotta ai tumori sono: stimolazione della risposta immunitaria fisiologica; immunizzazione diretta contro il tumore; somministrazione di sostanze e cellule effettive con azione antitumorale.

In passato si usava **immunizzazione passiva**, cioè somministrazione di Ab diretti verso molecole che caratterizzano uno specifico tumore, che causano lisi diretta, opsonizzazione o ADCC, ma presenta diverse limitazioni cliniche, perché le continue mutazioni delle cellule tumorali possono generare varianti resistenti agli Ab monoclonali, non vengono attivati i linfociti T, l'effetto è limitato nel tempo, e la produzione di Ab monoclonali è costosa.

Sempre parte della somministrazione di cellule effettive antitumorali, c'è la **terapia con cellule T**. Queste vengono prelevate dal paziente, isolate, potenziate o modificate geneticamente, e reinfuse. Queste tecniche sono usate soprattutto per tumori liquidi, ma sono in sperimentazione anche per alcuni tumori solidi.

Le nuove tecniche più utilizzate mirano a stimolare le risposte immunitarie dell'organismo attraverso **vaccinazione con DC caricate con Ag tumorali**, **somministrazione di frammenti di DNA produttori di Ag tumorali**, che verranno esposte dalle APC, e **somministrazione di cellule tumorali geneticamente modificate per produrre molecole costimolatorie o IL-2**. Queste tecniche attivano i linfociti T specifici per quel tumore.

Altra possibilità è la **somministrazione di Ab monoclonali inibitori dei checkpoint immunitari**, che bloccano i freni del SI, sfruttati anche dai tumori per non essere eliminati. Sono molto efficaci contro alcuni tumori che sfruttano specifici meccanismi di inibizione della risposta immunitaria, ma possono causare autoimmunità.

Si possono anche **somministrare citochine immunostimolanti come IL-2 e IFN- α** che stimolano la risposta immunitaria o rallentano la replicazione, ma è un approccio poco specifico con importanti effetti sistemicci.

Sono in sviluppo nuove tecniche come **virus oncolitici**, che infettano e uccidono selettivamente le cellule di uno specifico tumore e vaccini a mRNA anticancro, analoghi a quelli usati contro SARS-CoV-2, ma codificanti per neoAg tumorali specifici del paziente (approccio personalizzato), poi presentati dalle APC.

Risposte immunitarie ai trapianti

Il rigetto dei trapianti è una reazione infiammatoria che danneggia il tessuto causata dall'attivazione dell'immunità adattativa. I trapianti in cui donatore e ricevente hanno lo stesso DNA sono detti sinergici, quelli in cui appartengono alla stessa specie, ma diverso DNA, sono detti allotriplanti, mentre quelli tra specie diverse xenotriplanti.

Gli Ag più importanti nel rigetto sono le proteine codificate dai geni dell'MHC. Questo perché la selezione negativa dei linfociti T è fatta solo per MHC self, quindi MHC non self scatenano risposte intensissime. Si hanno anche reazioni per Ag minori di istocompatibilità, ma queste reazioni sono meno intense. Ci sono numerosi metodi con cui il SI del ricevente reagisce: i

linfociti T del ricevente possono reagire a DC del donatore presenti nei tessuti trapiantati; le DC del ricevente possono esporre allo-Ag; le DC del ricevente possono migrare dai tessuti ai linfonodi facendo riconoscere l'MHC non-self ai linfociti T, oppure una APC può esporre MHC-I con peptidi derivati dal MHC del donatore.

Il **rigetto iperacuto** avviene in minuti dopo il trapianto con trombosi e ischemia dei tessuti trapiantati. È dato dalla presenza, al momento del trapianto, di Ab che riconoscono Ag già presenti sulla superficie cellulare dei tessuti trapiantati. Questo attiva complemento e cascata della coagulazione. Non è comune, perché prima del trapianto vengono fatti test di compatibilità per gruppo sanguigno e anticorpi diretti contro le cellule del donatore (cross-match).

Il **rigetto acuto** avviene in giorni/settimane, ed è causato da uccisione delle cellule trapiantate da parte di linfociti T che reagiscono ad Ag tissutali o endoteliali, causando morte delle cellule dell'organo trapiantato o danno vascolare. Viene gestito con terapia immunosoppressiva.

Il **rigetto cronico**, invece, è la compromissione della funzionalità dell'organo per fibrosi e aterosclerosi che avviene in mesi/anni. È causato dalla risposta dei linfociti T ad alloAg, che secernendo citochine, stimolano fibroblasti e cellule muscolari lisce vasali. Non è gestibile con terapia immunosoppressiva ed è la causa principale di insuccesso dei trapianti.

Terapia immunosoppressiva

Serve per inibire l'attivazione e le funzioni effettive dei linfociti T. Il farmaco più usato è la ciclosporina, che inibisce la trascrizione di geni per le citochine nei linfociti T. Non essendo specifici, gli immunosoppressori inibiscono anche le risposte immunitarie utili, rendendo più suscettibili alle infezioni (soprattutto da patogeni intracellulari e virus), e aumentando l'incidenza di tumori. Attualmente, grazie agli immunosoppressori, è possibile eseguire trapianti anche in assenza di completa compatibilità HLA, permettendo di dare organi a persone che non possono aspettare un donatore compatibile.

Immunodeficienza

Difetti dello sviluppo del SI rendono suscettibili alle infezioni, alla riattivazione di virus latenti e ai tumori. Possono essere congenite (primarie) o acquisite (secondarie).

Immunodeficienze congenite

Sono causate da difetti genetici che bloccano la maturazione o le funzioni delle componenti del SI. Possono essere a carico di linfociti B (causando livelli ridotti di Ig e suscettibilità ai batteri), di linfociti T (causando suscettibilità a patogeni intracellulari, virus e tumori), di entrambi, o dell'immunità innata.

Difetti della maturazione dei linfociti

Sono immunodeficienze causate da anomalie genetiche che provocano il blocco della maturazione di linfociti B, T o entrambi (SCID). Un trattamento ideale futuro per tutte queste patologie è la terapia genica.

Alcune SCID sono a carico del cromosoma X e colpiscono solo i maschi (**SCID X-linked**), spesso causate da mutazioni della catena di trasduzione del segnale di un recettore per le citochine (catena γ comune) che ne impedisce la maturazione. Altre SCID sono autosomiche recessive, spesso legate alla mutazione di un enzima, l'adenosina deaminasi, che causa accumulo di purine

nelle cellule che svolgono sintesi proteica. La metà dei casi di SCID non ha ancora una causa riconosciuta. Le SCID sono generalmente fatali se non curate con trapianto di midollo.

L'immunodeficienza a carico dei linfociti B più comune è l'**agammaglobulinemia X-linked**, in cui le cellule B midollari non maturano, causando un numero ridotto di B circolanti e Ig sieriche. Paradossalmente, molte persone con questa malattia sviluppano malattie autoimmunitarie come l'artrite. Queste patologie vengono trattate con somministrazione di Ig da pazienti sani per fornire immunità passiva.

Tra le immunodeficienze a carico dei linfociti T c'è la **Sindrome di DiGeorge**, causata dallo sviluppo incompleto del timo e mancata maturazione dei linfociti T. Generalmente migliora con l'età per la capacità del poco tessuto rimanente di far maturare le cellule.

Difetti dell'attivazione e della funzione dei linfociti

In queste malattie, nonostante la corretta maturazione, la funzione linfocitaria è alterata. La **sindrome da iper-IgM X-linked** è caratterizzata da deficit dello switch isotipico con prevalenza di IgM e deficit delle altre Ig. La causa più comune di immunodeficienza primaria è l'**immunodeficienza variabile comune**, gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da scarsa risposta antincorpale e deficit di Ig. La **sindrome del linfocita nudo** è caratterizzata dall'impossibilità di esprimere MHC-II, quindi deficit di CD4⁺.

Difetti dell'immunità innata

Riguardano i fagociti o il complemento. La **malattia granulomatosa cronica** causa carenza di ROS nei lisosomi dei fagociti, rendendoli di uccidere i microbi fagocitati. Ne consegue un abnorme reclutamento di macrofagi e neutrofili come meccanismo di compensazione, che portano ad aggregati di fagociti incapaci di eliminare il patogeno. Il **deficit di adesione leucocitaria** impedisce ai leucociti di aderire all'endotelio vascolare ed essere reclutati per mutazione delle integrine o legandi delle selectine.

Tra i deficit del complemento c'è il **deficit di C3**, che causa gravi infezioni ed è spesso fatale. Il **deficit di C2 e C4**, componenti della via classica, impedisce l'eliminazione degli immunocompleSSI durante la risposta umorale causando una malattia mediata da immunocompleSSI simile al Lupus. Il **deficit a carico delle proteine regolatrici** causa eccessiva attivazione del complemento.

Immunodeficienze acquisite e AIDS

Tra le cause più frequenti abbiamo tumori dei precursori midollari, alcune terapie (come chemioterapie, radioterapia, terapie immunosoppressive per malattie autoimmunitarie e trapianti d'organo), malnutrizione e AIDS.

HIV

L'AIDS è causata da infezione da HIV. Nata negli anni '80, è diventata una delle malattie più devastanti, causando 42 milioni di morti. È spesso causata da HIV-1, ma anche da HIV-2.

L'HIV è un retrovirus che infetta le cellule del SI, in particolare i linfociti T CD4⁺, causando progressiva decimazione di queste cellule. Il virus, dopo essere entrato nella cellula che esprime recettori CD4, grazie alla glicoproteina gp120, sintetizza una copia del suo DNA partendo dall'RNA grazie alla trascrittasi inversa (questo passaggio introduce numerosi errori nella replicazione) e lo integra nel genoma della cellula ospite (provirus). La gp120 può legarsi anche a cellule che esprimono corecettori per le chemochine CXCR4 (su linfociti T CD4⁺) e CCR5 (su macrofagi e DC), permettendo al virus di infettare anche macrofagi e DC. I CD4⁺ attivati sono la

principale fonte di vironi, mentre macrofagi e DC rappresentano un serbatoio.

Quando, in futuro, la cellula viene attivata da stimoli esterni, come altri patogeni, la cellula attiva la trascrizione di numerosi geni, e trascrive anche il DNA dell'HIV, generando nuovi vironi, con gemmazione e morte della cellula. Questo continuo processo porta lentamente allo sviluppo di AIDS conclamato.

Caratteristiche cliniche dell'AIDS

Dopo l'infezione, trasmissibile con trasfusioni di sangue infetto, aghi e taglienti infetti, rapporti sessuali anali e vaginali, oltre alla trasmissione verticale transplacentale e attraverso latte materno infetto, ci può essere una lieve infezione acuta che si risolve autonomamente, ma a questo punto, anche se il virus è assente, ha integrato il suo genoma nelle cellule del SI dell'ospite. Questa infezione acuta si può manifestare con febbre e malessere, e scompare in pochi giorni.

A questo punto l'infezione è latente e si assiste a perdita progressiva di CD4⁺ nei tessuti linfoidi e distruzione della loro architettura. In seguito, il numero di CD4⁺ circolanti inizia a scendere fino ad essere inferiore a 200/ μ L, quando il soggetto diventa vulnerabile alle infezioni e viene fatta la diagnosi di AIDS.

La risposta immunitaria è inefficace contro il virus, nonostante la produzione di Ab e CTL contro Ag del virus. Questo perché la gp120 va facilmente incontro a mutazioni eludendo la risposta immunitaria, inoltre l'inibizione delle MHC-I impedisce ai CTL di eliminare le cellule infette. Anzi, la risposta immunitaria, attraverso vari meccanismi, aumenta la diffusione del virus.

I pazienti con AIDS sono suscettibili a infezioni e tumori (soprattutto quelli causati da virus). Anche infezioni opportunistiche che una persona sana non avrebbe difficoltà a gestire possono essere mortali. Questo riguarda funghi, batteri e virus.

I pazienti in fase avanzata di AIDS soffrono di wasting syndrome per perdita di massa corporea, e in alcuni casi demenza per infezione della microglia.

Trattamento

Il trattamento con farmaci antiretrovirali, soprattutto se iniziato prima dello sviluppo di AIDS, migliora radicalmente la prognosi fino a non far sviluppare affatto l'AIDS. Attualmente le terapie interferiscono con la retrotrascrizione del genoma del virus, bloccano le proteasi e le integrasi. Si fa una terapia combinata con più farmaci per agire da più fronti e ridurre la capacità del virus di mutare e eludere un farmaco. La terapia non eradica il virus, ma lo tiene sotto controllo. L'eradicazione completa è ostacolata dalla persistenza di serbatoi virali latenti.

Attualmente lo sviluppo di vaccini si è dimostrato infruttuoso a causa dell'elevata frequenza di mutazioni, soprattutto a carico della gp120, causate dalla trascrittasi inversa.

Citochine

Ruolo	Citochina
Pro-infiammatorie	IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α
Anti-infiammatorie	IL-10, TGF- β
Attivazione Th2 / IgE	IL-4, IL-5, IL-13
Attivazione macrofagi / Th1	IL-12, IFN- γ
Antivirali	IFN- α , IFN- β
Aiuto ai linf. B / Tf _h	IL-21
Reclutamento neutrofili	IL-8, IL-17

Abbreviazioni

SI	= sistema immunitario
DC	= cellule dendritiche
PMN	= polimorfonucleati
MN	= mononucleati
CTL	= linfociti T citotossici
APC	= cellule presentanti l'antigene
SHM	= ipermutazione somatica
MHC	= complesso maggiore di istocompatibilità
li	= catena invariante
RE	= reticolo endoplasmatico
TAP	= trasportatore associato con la processazione dell'antigene
HLA	= human leukocyte antigen
TCR	= T-cell receptor, recettore dei linfociti T
BCR	= B-cell receptor, recettore dei linfociti B
CDR	= regioni determinanti la complementarità
NETs	= neutrophil extracellular traps
Ab	= anticorpo
Ig	= immunoglobulina
Fab	= frammento legante l'antigene
Fc	= frammento cristallizzabile
FC γ R	= recettori FC γ
Ag	= antigene
PAMP	= profili molecolari associati ai patogeni
DAMP	= profili molecolari associati al danno
TRL	= Toll-Like Receptors
NLR	= NOD-Like Receptors
RLR	= RIG-Like Receptors
SR	= recettori scavenger
CR	= recettori del complemento
MAC	= complesso di attacco alla membrana
LPS	= lipopolisaccaride
LBP	= LPS binding protein
CID	= coagulazione intravascolare disseminata
IL	= interleuchina, citochina
INF	= interferone, citochina
TNF	= tumor necrosis factor, citochina
TGF	= transforming growth factor, citochina
PG	= prostaglandine
CPR	= proteina C reattiva
NOS	= ossido nitrico sintasi
iNOS	= inducibile NOS
LES	= lupus eritematoso sistemico
TBC	= tubercolosi
BGC	= Bacillus Calmette-Guérin, bacillo usato nel vaccino contro la TBC
T1DM	= diabete mellito di tipo 1
ADCC	= citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente
AA	= acido arachidonico
ACh	= acetilcolina
FcRn	= neonatal fragment crystallizable receptor
SCID	= severe combined immunodeficiency
AIDS	= sindrome da immunodeficienza acquisita
HIV	= virus dell'immunodeficienza umana