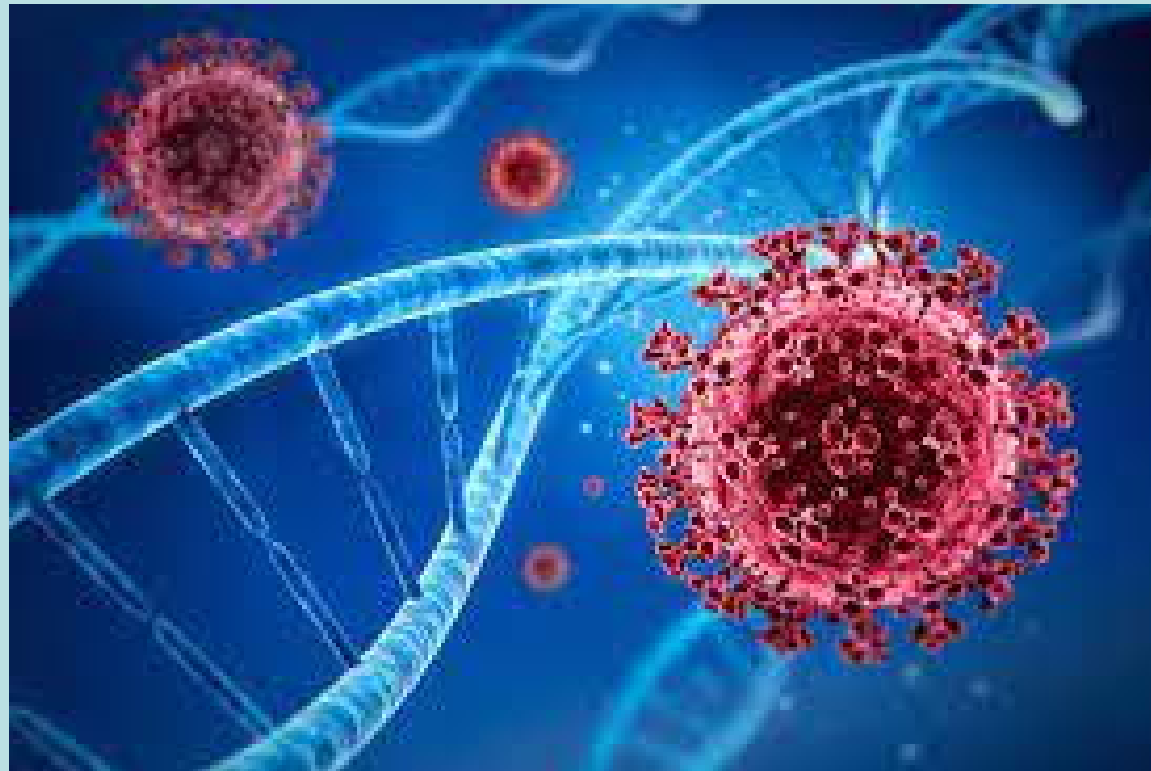


# Genetica

Cosa c'è di nuovo in genetica?



Rita Dougan 2022

# L'immunità adattativa o specifica

Se il patogeno

- non viene fermato dalle barriere chimico fisiche
- non viene bloccato dai meccanismi dell'immunità innata o aspecifica
- interviene l'**immunità adattativa** o **specific**a detta anche **immunità acquisita**

# Antigene e anticorpo

**Antigene:** molecola estranea (non self) che stimola una risposta immunitaria

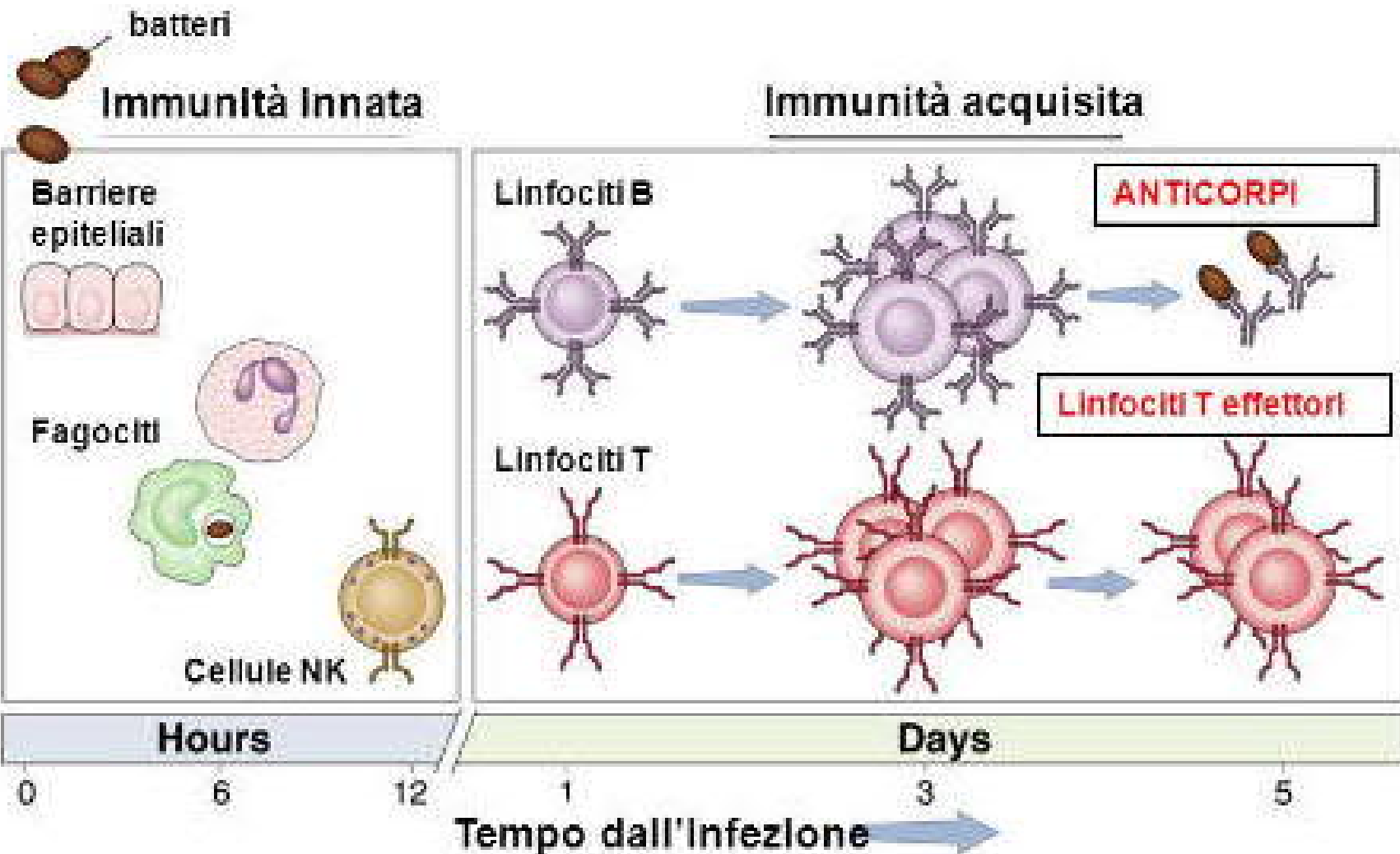
**Anticorpo:** proteina disciolta nel plasma sanguigno prodotta dai linfociti B che lega un tipo specifico di antigene e funziona come effettore della risposta immunitaria

# L'immunità specifica

L'immunità **adattativa** o **specifica**, (o **acquisita**) ha tre caratteristiche diverse rispetto all'immunità innata:

1. Il **riconoscimento** dell'antigene è **più specifico** e le cellule e le molecole che intervengono sono **più efficaci**.
2. I **tempi** sono **più lunghi**.
3. Si sviluppa la **memoria immunologica** grazie alla quale, in caso di una nuova infezione da parte dello stesso patogeno, la risposta immunitaria è più rapida.

# LA RISPOSTA IMMUNITARIA



# Riconoscimento dell'antigene

- Si stima che i mammiferi, compreso l'uomo, siano (potenzialmente) in grado di riconoscere circa **100 miliardi di antigeni diversi**
- significa che ogni individuo possiede 100 miliardi di **cloni di linfociti**
- ciascuno **"programmato"** per rispondere a uno solo dei 100 miliardi di antigeni possibili.

# Cosa significa clone di linfociti?

**Clone di linfociti:** popolazione di linfociti derivati, per mitosi, da una singola cellula e perciò geneticamente e funzionalmente identici

Ogni clone è “programmato” per

rispondere a un solo antigene

ed è in grado di riconoscere solo quell'antigene, perché possiede un recettore di membrana specifico per quell'antigene (e non per altri).

# “Programmazione” di un clone

La “programmazione” di un clone linfocitario verso uno specifico antigene

si realizza prima e indipendentemente dall'incontro con l'antigene,

durante la fase di maturazione del sistema immunitario

nel midollo osseo (linfociti B)

nel timo (linfociti T).



# L'immunità specifica o acquisita

Cellule del sangue appartenenti ai globuli bianchi, i **linfociti** rappresentano il cuore dell'immunità acquisita, insieme ai **macrofagi** e ai **monociti**.

I **linfociti B** sono responsabili dell'**immunità umorale** (mediata da anticorpi).

I **linfociti T** sono alla base dell'**immunità cellulare**

# Funzioni dei linfociti

Riconoscimento dell'antigene

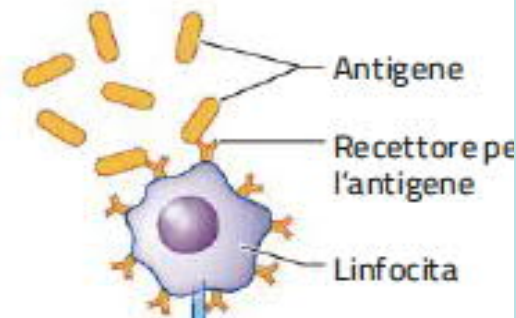
- attivazione dei linfociti (B o T) programmati contro quell'antigene

L'attivazione dei linfociti prevede due tappe successive:

- l'**espansione clonale** (moltiplicazione dei linfociti)
- la **differenziazione** in cellule effettrici e cellule della memoria.

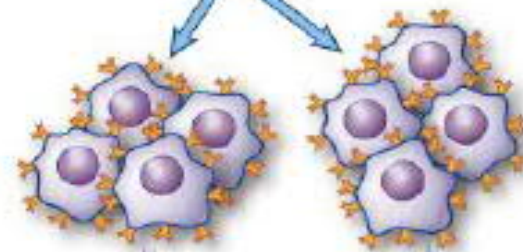
### RICONOSCIMENTO

Quando un linfocita dotato di un certo recettore per l'antigene entra in contatto con quell'antigene, la cellula avvia una risposta primaria che porta alla distruzione dell'antigene.



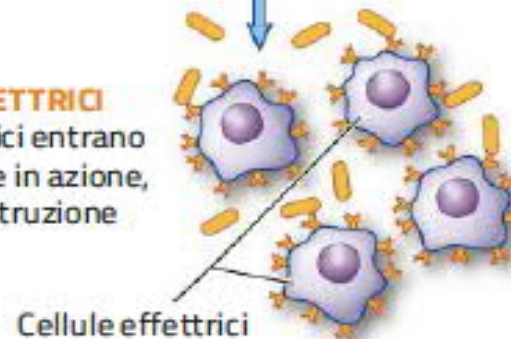
### SELEZIONE CLONALE

Il linfocita va incontro a ripetute divisioni cellulari, creando due popolazioni di cellule con lo stesso recettore per l'antigene.



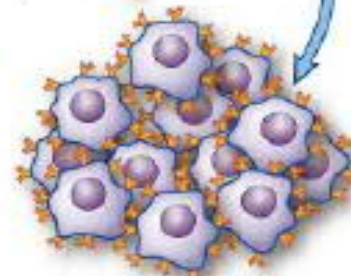
### LE CELLULE EFFETTRICI

Le cellule effettrici entrano immediatamente in azione, portando alla distruzione dell'antigene.



### LE CELLULE DELLA MEMORIA

Le cellule della memoria sono in grado di ricordare l'antigene e di mettere in atto una risposta secondaria nel caso di una nuova infezione da parte dello stesso patogeno.

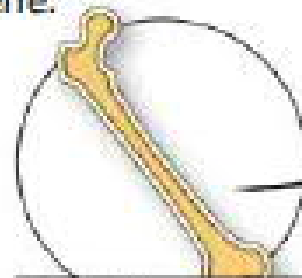


# Linfociti B e linfociti T

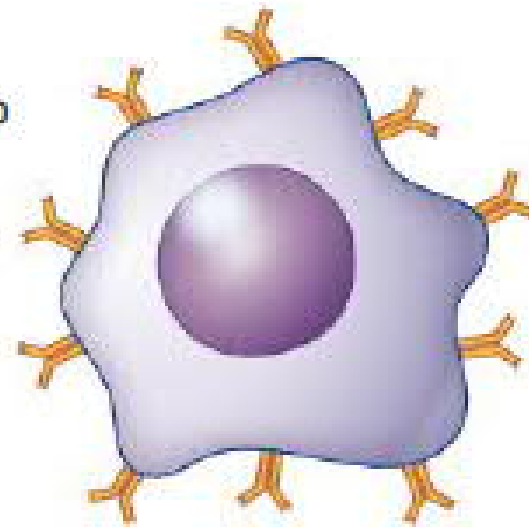
- I **linfociti B** producono **anticorpi**, che si legano all'antigene specifico e contribuiscono così alla sua distruzione.
- I **linfociti T** si sviluppano nel timo e sono a loro volta suddivisi in linfociti
  - T helper** (CD4) organizzano l'azione di diverse cellule dell'immunità (come linfociti B, T e macrofagi) e stimolano la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B in risposta agli antigeni
  - T citotossici** sono in grado di distruggere altre cellule.

### LINFOCITI B

- Si sviluppano e maturano nel midollo osseo.
- Combattono i patogeni rilasciando anticorpi nei liquidi corporei in risposta alla presenza di un antigene.

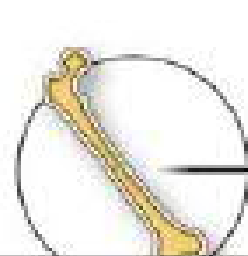


Midollo osseo

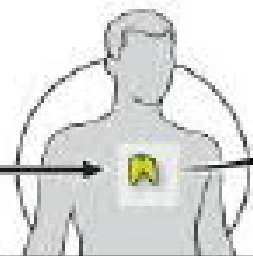


### LINFOCITI T

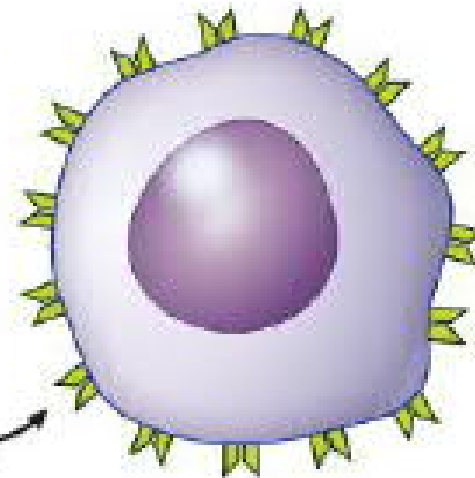
- Si sviluppano nel midollo osseo e maturano nel timo.
- Combattono i patogeni distruggendo le cellule infettate.



Midollo osseo



Timo



# I linfociti B

I linfociti B si formano nel midollo osseo e proliferano nei linfonodi

sono in grado di riconoscere anche antigeni solubili, presenti in soluzione nei liquidi corporei (detti anche umori, da cui **immunità umorale**: linfa, sangue, liquido interstiziale),

producono **anticorpi**, che si legano all'antigene specifico e contribuiscono così alla sua distruzione.

# I linfociti B in azione

Linfociti B :

- differenziazione in plasmacellule,
- produzione di anticorpi,
- formazione del complesso antigene-anticorpo o immunocomplesso
- attivazione del sistema del complemento
- distruzione (lisi) dei batteri a cui si sono legati gli anticorpi.

La formazione degli immunocomplessi rende più agevole la fagocitosi dei batteri da parte dei macrofagi, che partecipano così alla fase di eliminazione dei batteri.

# I macrofagi

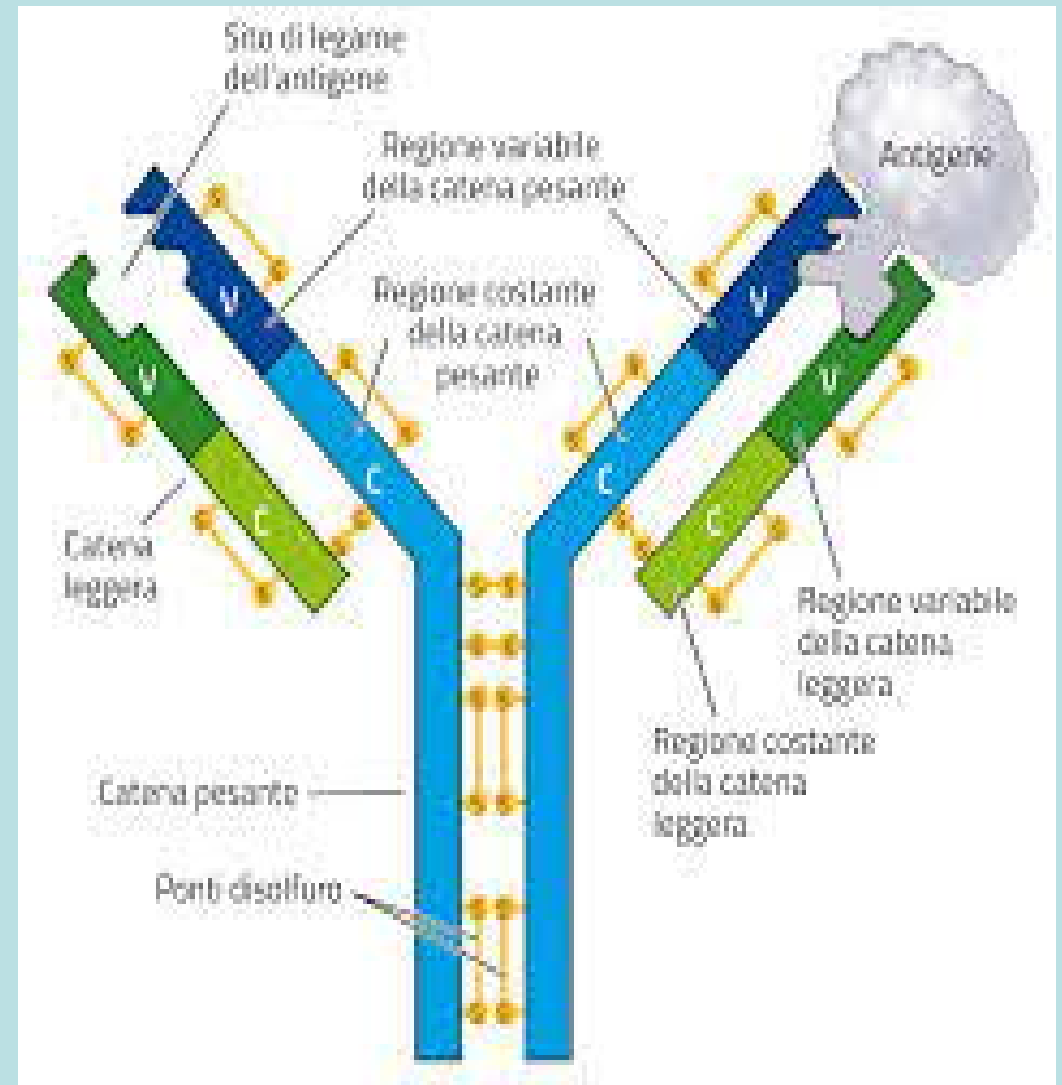
I macrofagi collaborano alla fase di riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti:

fagocitano l'antigene,  
lo espongono all'attenzione dei linfociti  
programmati per riconoscerlo.



# La risposta umorale: gli anticorpi

Gli anticorpi sono proteine formate da 4 catene polipeptidiche legate tra loro in modo da formare una struttura con regioni costanti e regioni variabili.



# Gli anticorpi

Gli **anticorpi** o **immunoglobuline** sono proteine prodotte dalle **plasmacellule**, cellule immunitarie derivanti da linfociti B attivati, in risposta agli antigeni, come batteri, virus e altre sostanze riconosciute dall'organismo come microrganismi estranei ("non-self") e pericolosi.

# Gli anticorpi o immunoglobuline

- Immunoglobuline M (IgM):** sono rilasciate come prima risposta dell'organismo a un antigene
- Immunoglobuline G (IgG):** costituiscono circa il 70-80% delle Ig del sangue, sono prodotte durante la prima infezione, aumentano a distanza di qualche settimana dal contatto con l'agente, per poi decrescere e stabilizzarsi, conservandosi come memoria
- Immunoglobuline A (IgA):** costituiscono circa il 15% delle Ig totali nel sangue. Sono presenti anche nelle lacrime, nella saliva, nelle secrezioni gastriche e respiratorie e nel latte materno
- Immunoglobulina D (IgD):** rappresentano meno dell'1% delle Ig totali del plasma. hanno la funzione di attivazione dei linfociti B
- Immunoglobulina E (IgE):** sono presenti in piccolissime quantità. Sono correlate ai meccanismi delle allergie e delle reazioni ai parassiti, partecipano alla liberazione di istamina

# Come agiscono gli anticorpi

## Azione degli anticorpi

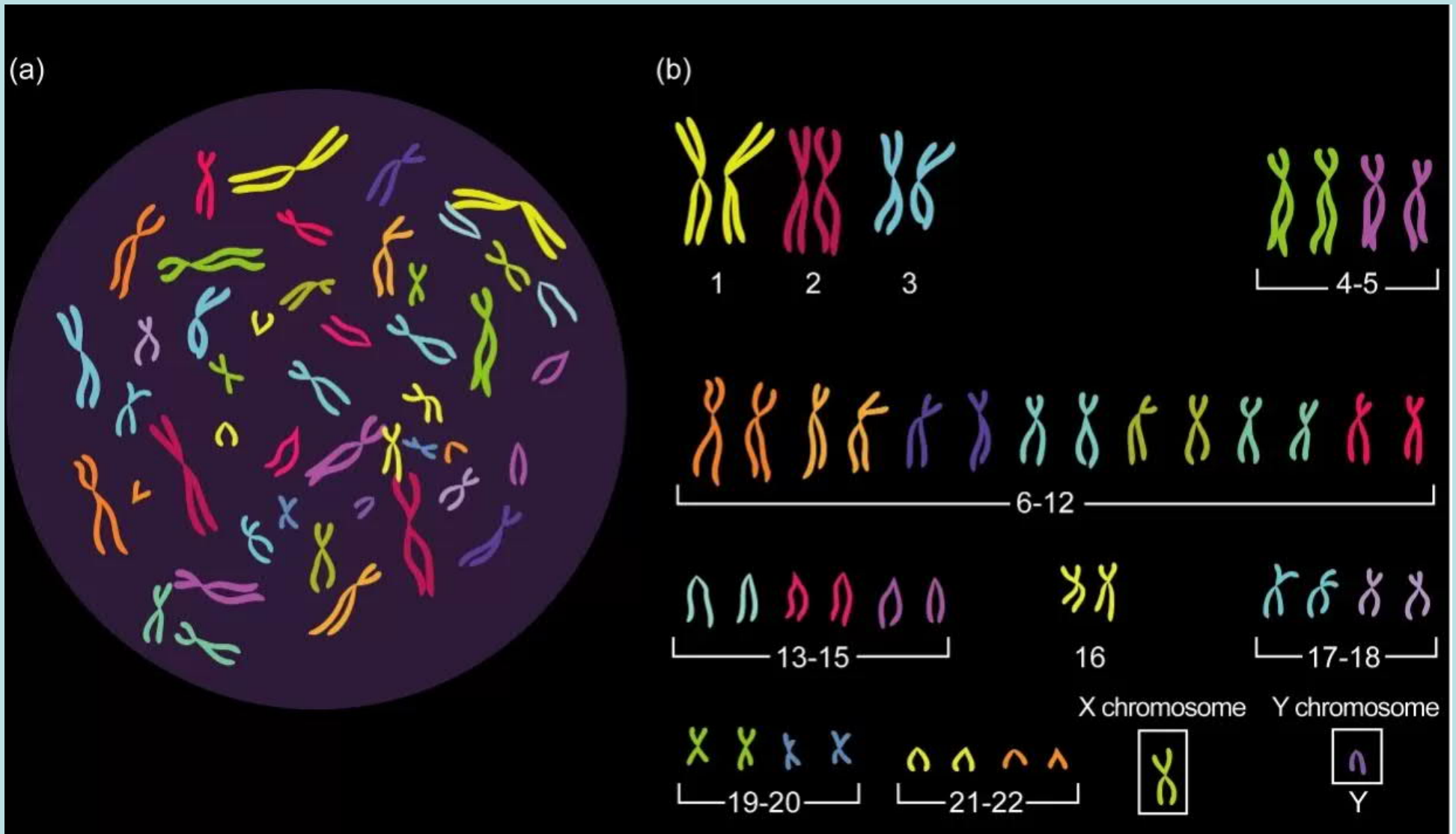
- neutralizzano i patogeni, impedendo loro di entrare nelle cellule;
- segnalano la loro presenza ai globuli bianchi;
- agglutinano gli antigeni creando complessi antigene-anticorpo ben riconoscibili dai fagociti;
- richiamano le proteine del complemento che lisano le membrane cellulari dei batteri.

# Quanti sono gli anticorpi?

Ogni individuo possiede un repertorio anticorpale dell'ordine di **miliardi di diversi anticorpi**

- ciò è dovuto alla **ricombinazione** dei geni delle immunoglobuline,
- sono circa 200 e codificano per le diverse parti di cui è formato un anticorpo,
- il meccanismo che genera la diversità degli anticorpi si basa sull'**assortimento casuale** di segmenti genici, per cui si forma un numero enorme di geni riarrangiati,
- sono modifiche irreversibili del materiale genetico che si verificano nei linfociti B immaturi.

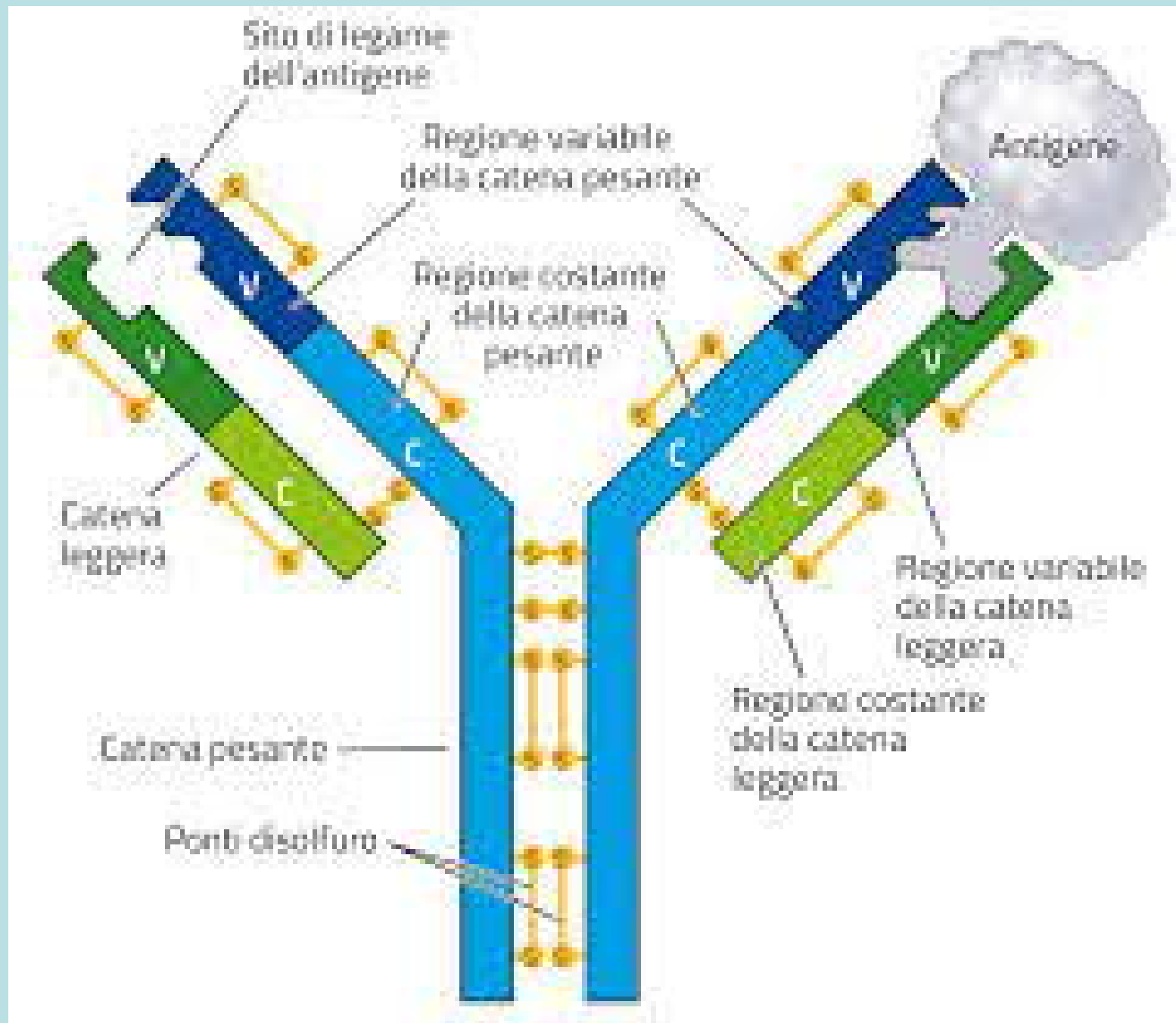
# Cariotipo umano (maschio)



# Anticorpi e cromosomi

Le regioni genetiche (loci) codificanti gli anticorpi si trovano rispettivamente:

- nei cromosomi 14 per le catene pesanti
- nei cromosomi 2 e 22 per le catene leggere
- in queste regioni sono presenti svariati geni per la regione variabile (V) e almeno uno per quella costante (C)
- in mezzo, sono contenuti geni denominati J (da Joining = legame) per le catene leggere
- geni J e D (da diversity = diversità) per le catene pesanti





# Geni e anticorpi

Germline configuration



D to J recombination



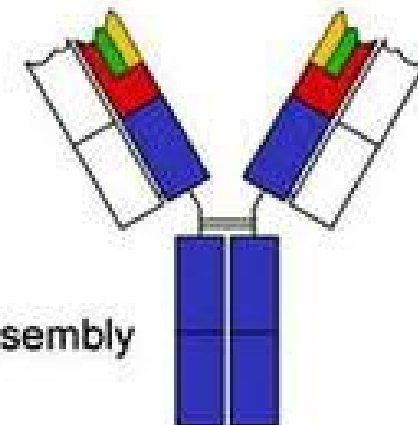
V to DJ recombination



transcription, splicing



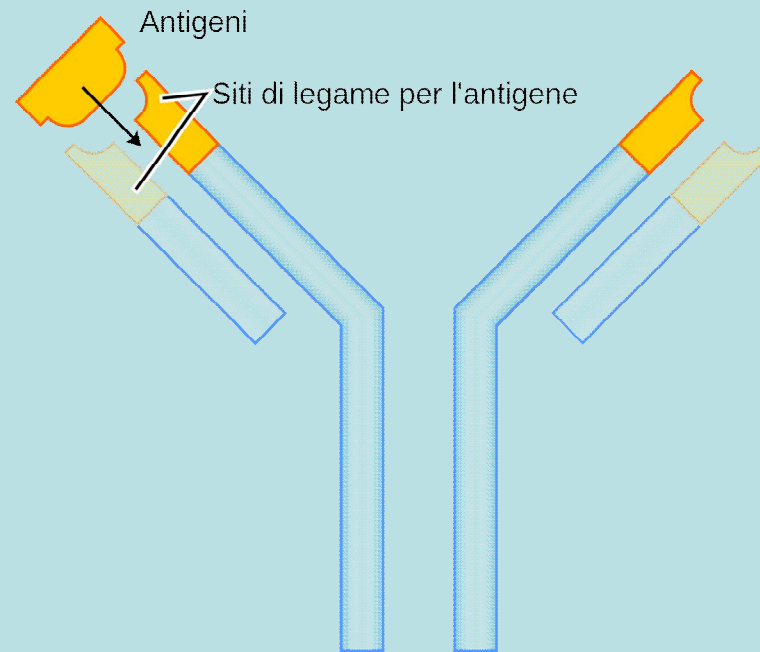
translation, assembly



(adapted from Janeway 2001)

# Specificità antigene - anticorpo

Antigeni



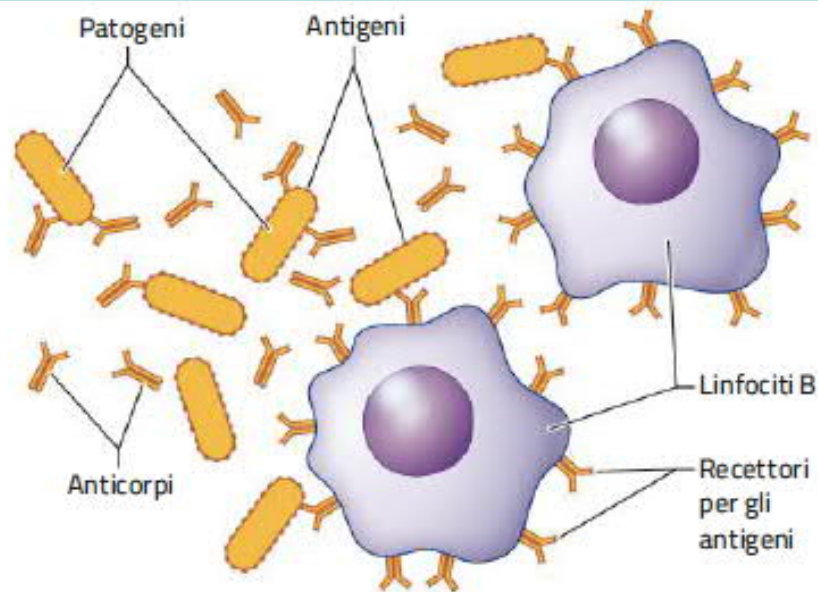
Anticorpo

# Come funzionano le immunoglobuline?

La comparsa di un antigene causa la risposta del sistema immunitario: le plasmacellule producono immunoglobuline specifiche, gli anticorpi, che si legano all'antigene al fine di neutralizzarlo.

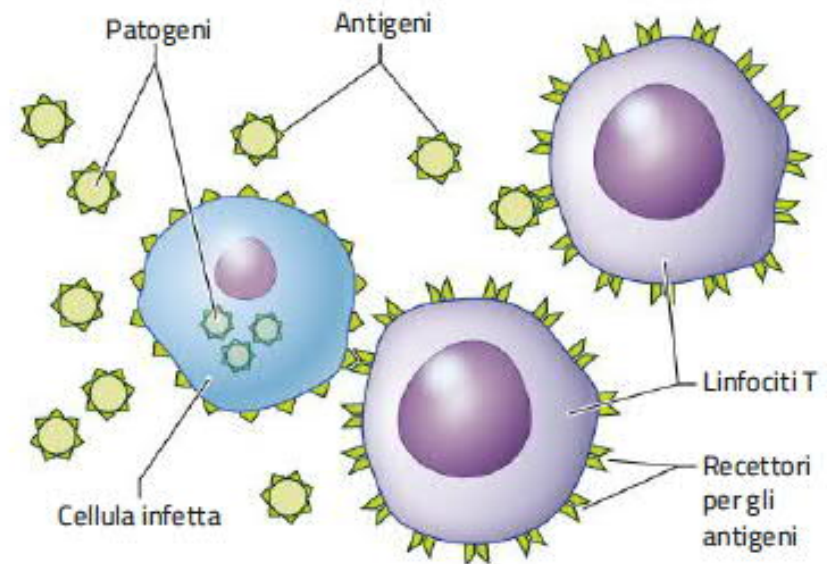
- Se l'organismo torna poi nuovamente a contatto con l'antigene, il sistema immunitario che ne ha conservato la "memoria", attiva a questo punto gli anticorpi specifici. Se l'antigene è anche un agente patogeno (portatore di una malattia), la malattia non si sviluppa.
- Gli anticorpi possono persistere nel tempo: in alcuni casi, una volta sviluppati o inoculati attraverso un vaccino, permangono e proteggono l'organismo per tutta la vita

# Immunità specifica



## IMMUNITÀ UMORALE

- Fornisce una difesa contro patogeni e tossine che entrano in circolo nei liquidi corporei, come il sangue e la linfa.
- Si esplica attraverso i linfociti B che rilasciano anticorpi nei liquidi corporei, agevolando l'inglobamento e la distruzione dei patogeni da parte dei fagociti.



## IMMUNITÀ MEDIATA DA CELLULE

- Fornisce una difesa contro patogeni e tossine che si trovano all'interno delle cellule.
- Si esplica attraverso i linfociti T che uccidono sia i patogeni che le cellule da essi infettate.

# La risposta cellulo-mediata

I **linfociti T helper** stimolano le risposte immunitarie specifiche



**produzione** di **citochine**



**attivazione**

(moltiplicazione e differenziazione)  
dei linfociti B e i linfociti T citotossici

**linfociti B**

**produzione anticorpi**

**linfociti T citotossici**

**uccisione cellule infette**

# Ruolo dei linfociti T citotossici

I **linfociti T citotossici** intervengono:

nell'**eliminazione** di **patogeni intracellulari** (ossia presenti all'interno di cellule), come i virus, distruggendo le cellule infettate

contro le **cellule tumorali** e le **cellule degli organi trapiantati**.

# Come fanno i linfociti T a distinguere il self e il non self ?

I linfociti T sono in grado di riconoscere gli antigeni e dare il via alla risposta immunitaria solo se la cellula che presenta l'antigene possiede il giusto **complesso MHC** sulla sua superficie.

Le **proteine MHC I** e **MHC II** sono fondamentali sia per il riconoscimento specifico sia per la proliferazione e l'attivazione dei linfociti B e T.

I linfociti T prima del differenziamento sono processati nel timo per verificare che siano in grado di riconoscere le MHC proprie.

# MHC

## Major Histocompatibility Complex

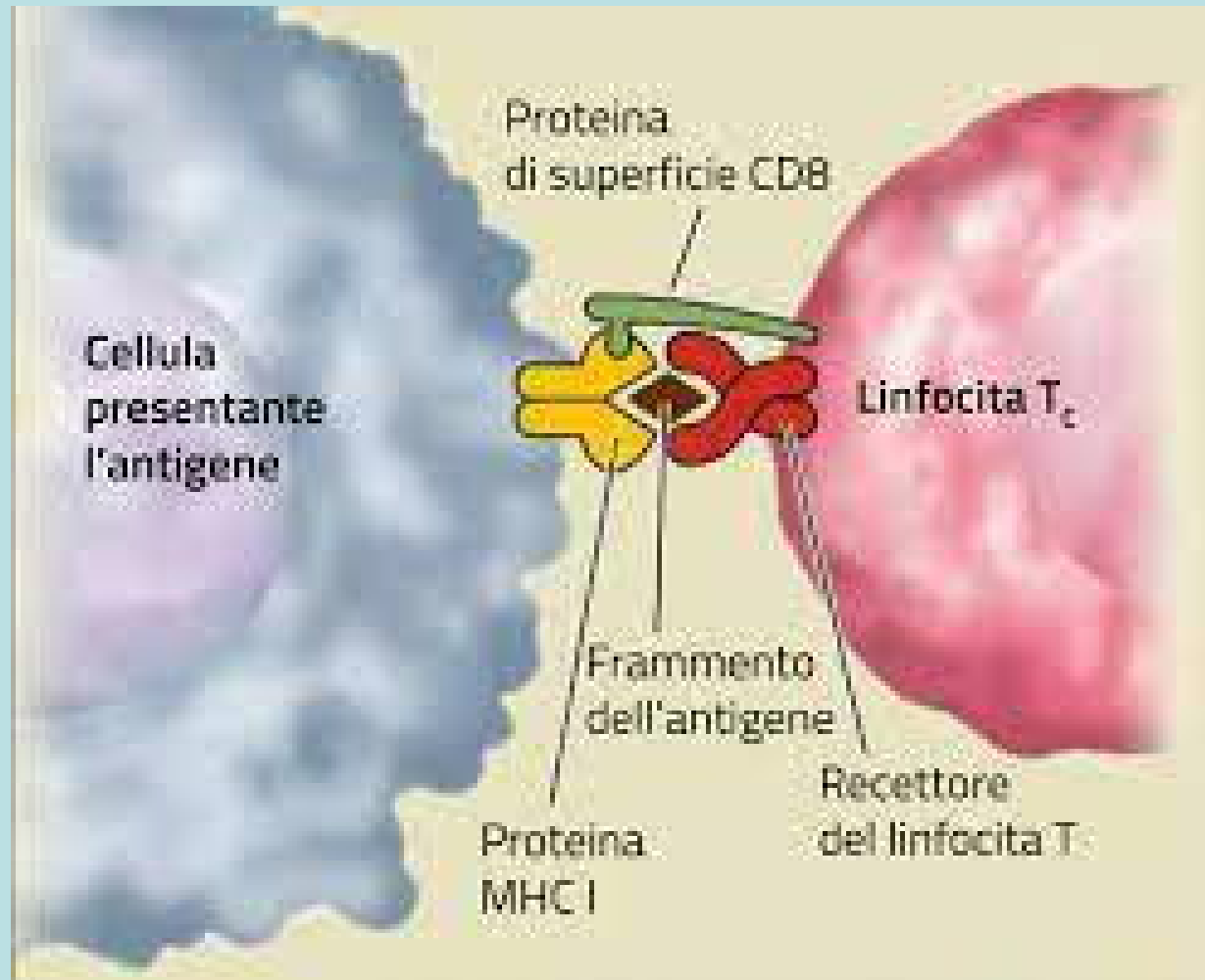
Le MHC - "Complesso Maggiore di Istocompatibilità"

sono proteine che marcano le cellule e distinguono il "self" dal "non self" e ne esistono due classi:

- MCH tipo I si trovano su tutte le cellule nucleate di un organismo animale
- MHC tipo II si trovano sulla superficie dei linfociti B, dei macrofagi e di altre cellule del sistema immunitario



# Attacco del linfocita T alla cellula infetta



# MHC e HLA

Le proteine MHC sono coinvolte nelle reazioni di rigetto nei trapianti di organi.

Nell'uomo l'MHC prende il nome di **Human leukocyte antigen (HLA) Antigeni umani leucocitari**

Tale sistema di istocompatibilità è formato da proteine collocate sulla superficie cellulare che agiscono come antigeni: a contatto col sistema immunitario di un soggetto, generano una risposta immunitaria poiché riconosciute come estranee.

I geni HLA risiedono nel cromosoma 6, codificano le proteine che presentano l'antigene sulla superficie cellulare .

# Human leukocyte antigen (HLA).

E' un complesso di più di 200 geni codificanti localizzato sul cromosoma 6 nell'uomo

Il locus contiene i geni che codificano per le proteine HLA «classiche» di I e II classe e le proteine di III classe:

- geni HLA di classe I (A, B, C)
- geni HLA di classe II (DP, DQ, DR)
- geni HLA di classe III (C2, C4, TNF proteine del complemento)

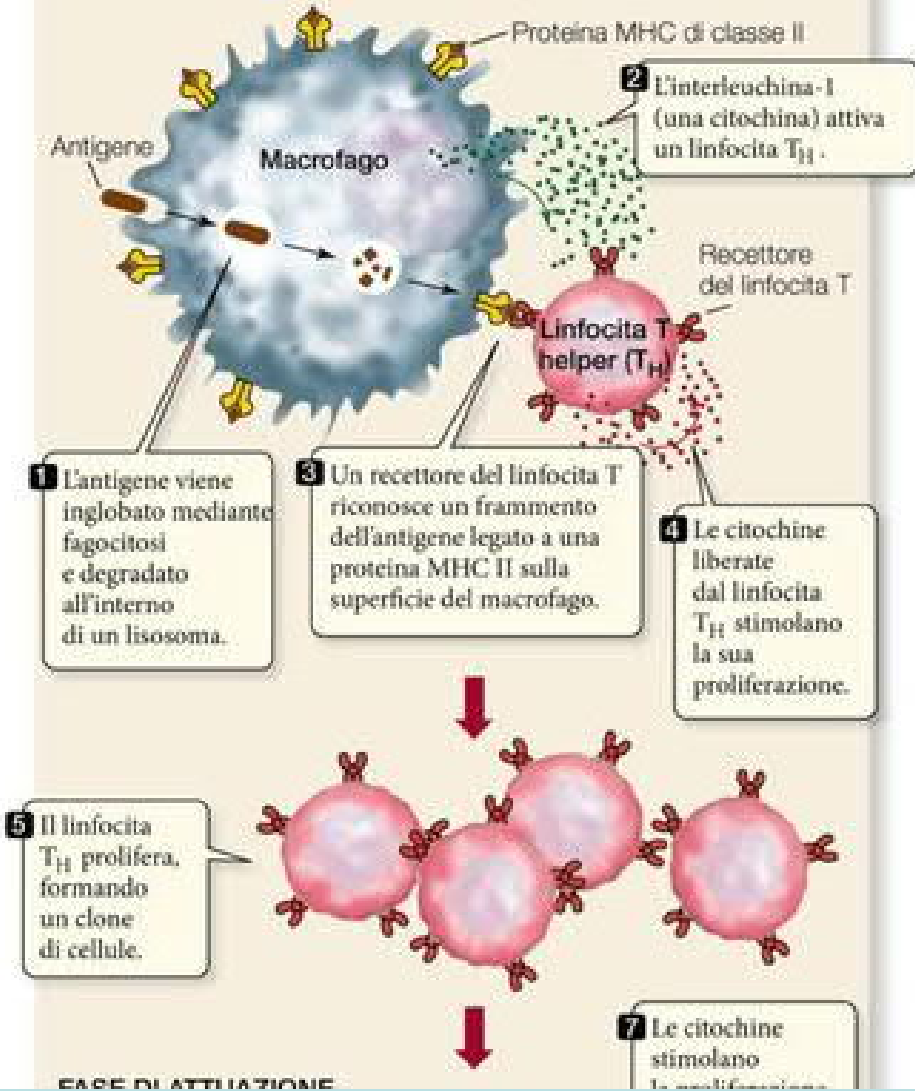
# Sistema dell'HLA e trapianti

Il sistema dell'HLA è alla base del rigetto nel trapianto. Se le cellule del tessuto trapiantato non hanno i medesimi antigeni HLA del ricevente (ovvero il tessuto non è HLA-compatibile), il tessuto viene riconosciuto come estraneo, offensivo, e rigettato.

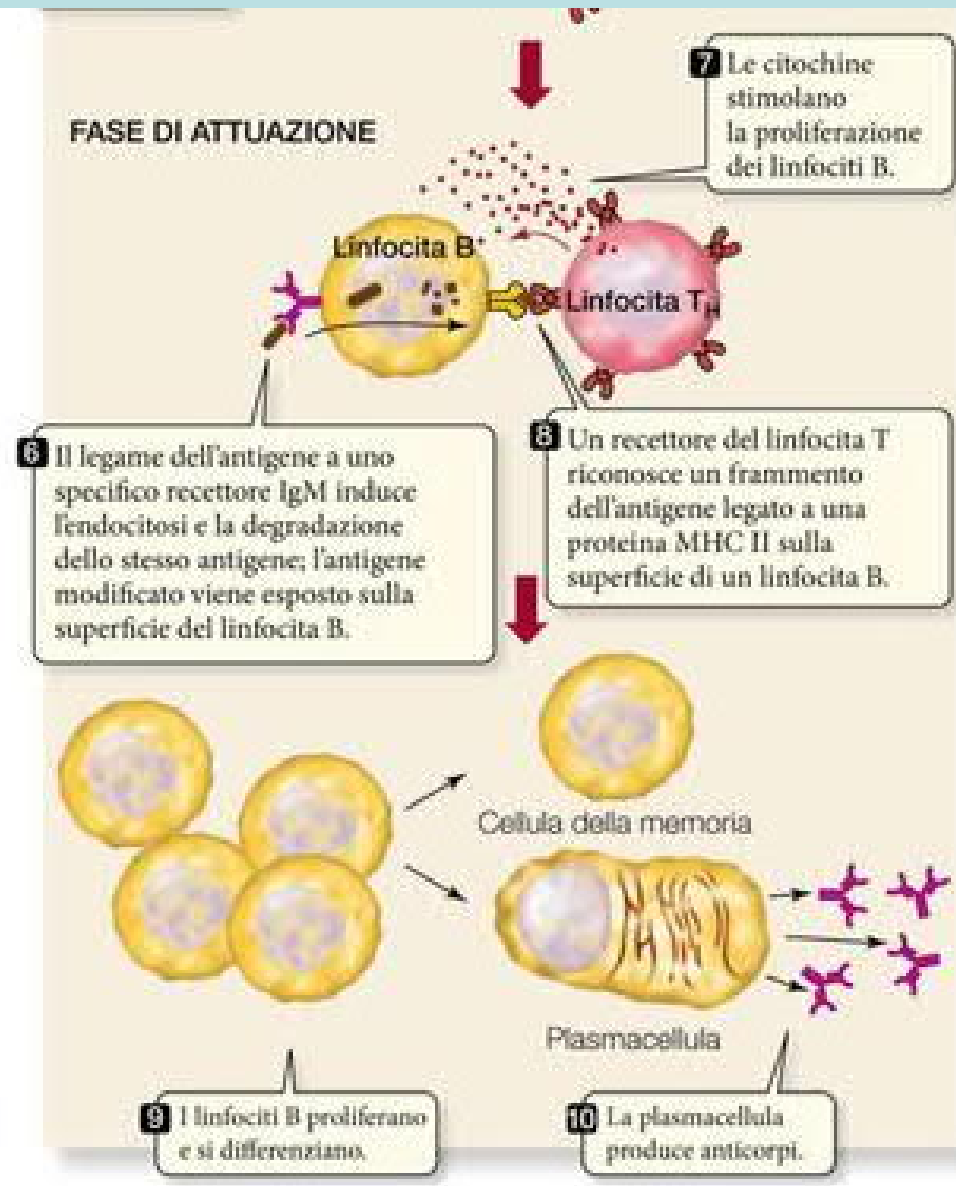
Per questa ragione, per mezzo di un procedimento detto di **tipizzazione tissutale**, prima delle operazioni si accerta che i due soggetti (donatore e ricevente) siano HLA-compatibili.

## RISPOSTA IMMUNITARIA UMORALE

### FASE DI ATTIVAZIONE

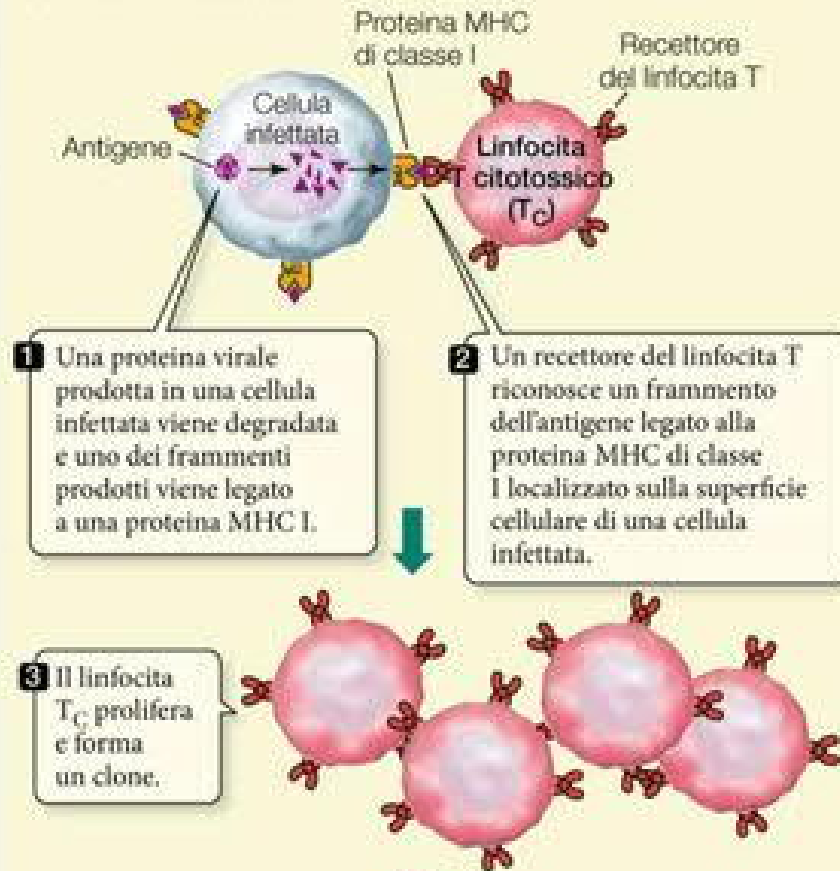


### FASE DI ATTUAZIONE

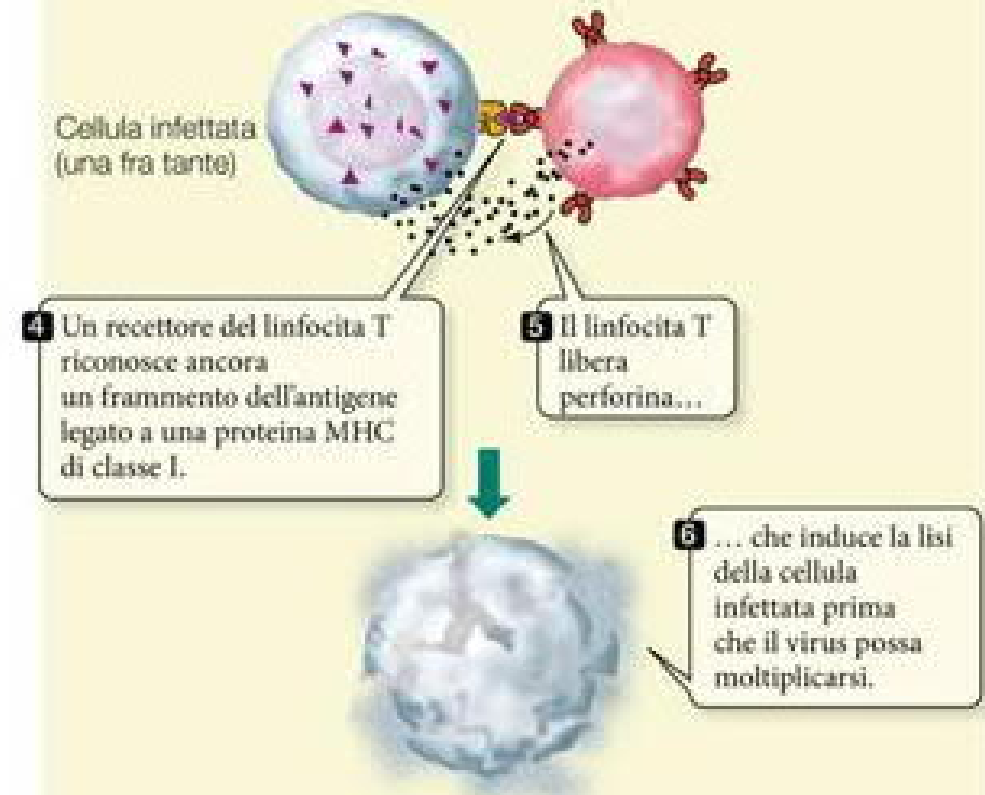


## RISPOSTA IMMUNITARIA CELLULARE

### FASE DI ATTIVAZIONE



### FASE DI ATTUAZIONE



# Risposta primaria e secondaria

Sia nella risposta primaria sia in quella secondaria possiamo individuare 3 fasi:

1. **riconoscimento** dell'antigene
2. **attivazione** dei linfociti
3. fase effettrice - la **risposta** all'antigene

**Risposta primaria:** le cellule effettrici rispondono all'antigene e contribuiscono a eliminarlo.

**Risposta secondaria:** in caso di un secondo contatto con l'antigene, le cellule della memoria prodotte durante la risposta primaria attivano la risposta secondaria, più rapida e intensa.

### Risposta immunitaria

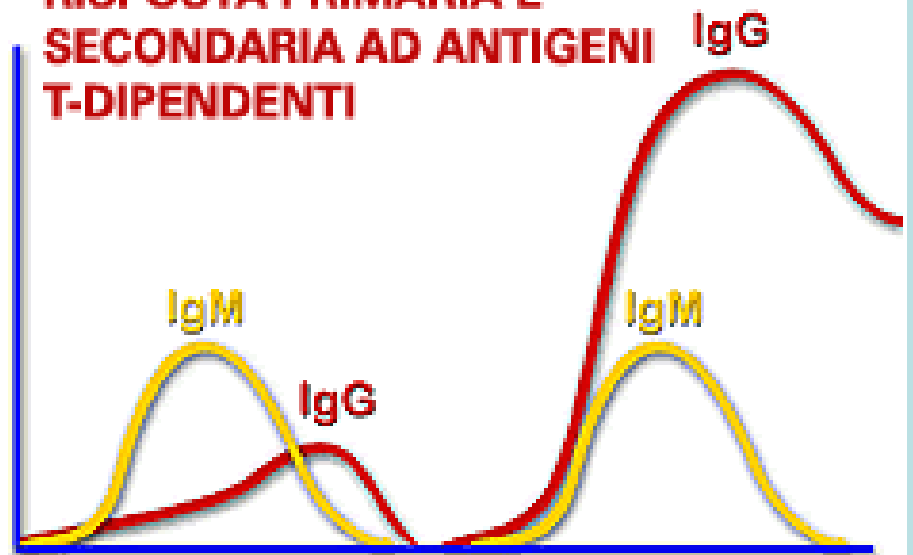


prima immunizzazione

seconda immunizzazione  
(ca. dopo un mese)

CONCENTRAZIONE DI IMMUNOGLOBULINE

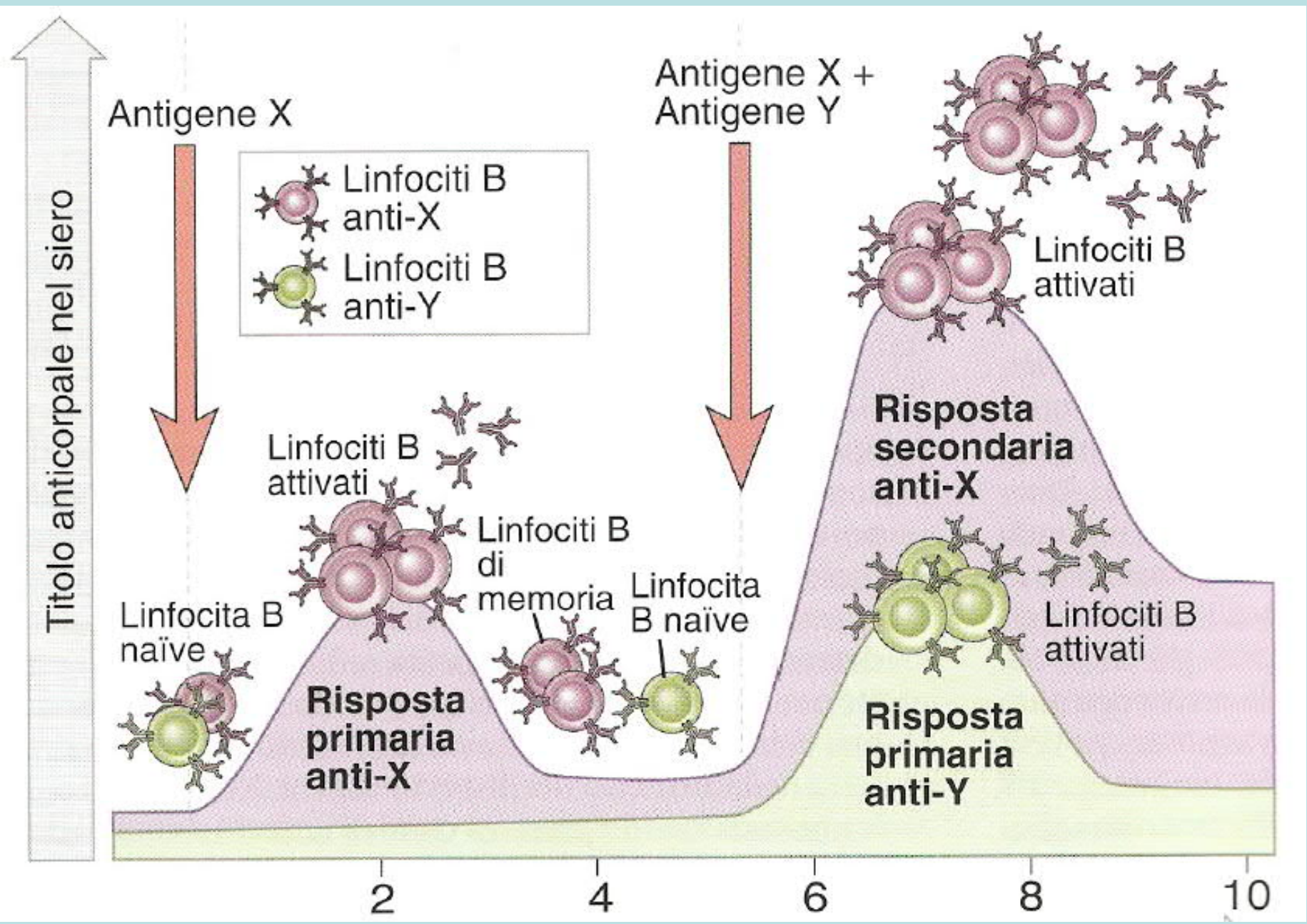
### RISPOSTA PRIMARIA E SECONDARIA AD ANTIGENI T-DIPENDENTI



RISPOSTA PRIMARIA

RISPOSTA SECONDARIA





Titolo anticorpale nel siero

Antigene X

Antigene X +  
Antigene Y

Linfociti B anti-X

Linfociti B anti-Y

Linfociti B attivati

Linfociti B attivati

Linfociti B di memoria

Linfocita B naïve

Linfocita B naïve

**Risposta primaria anti-X**

**Risposta secondaria anti-X**

**Risposta primaria anti-Y**

Linfociti B attivati

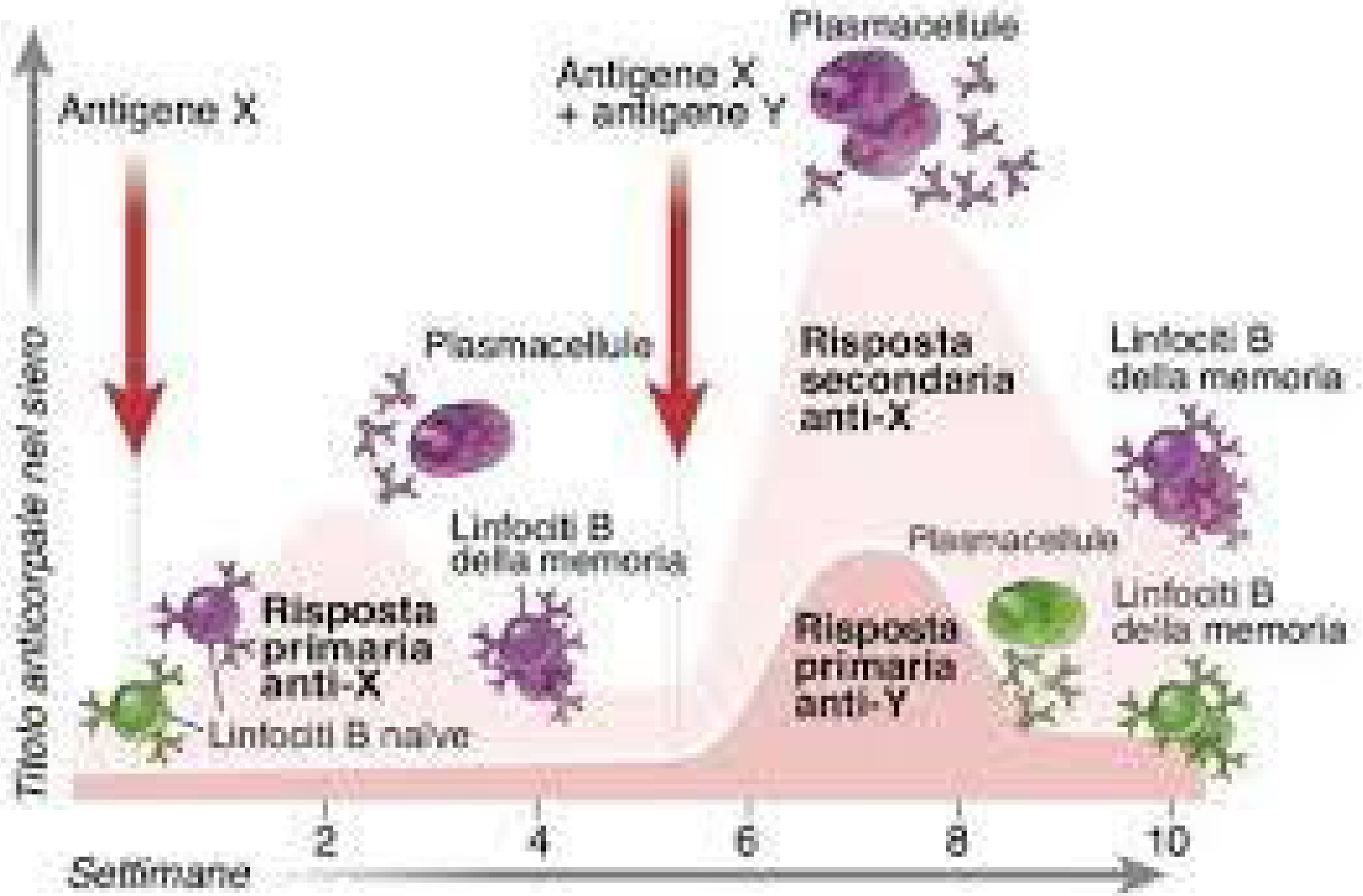
2

4

6

8

10



# Immunizzazione

L'immunizzazione a lungo termine o **memoria immunologica** si può sviluppare:

- mediante l'**esposizione** al **patogeno naturale**
- mediante la **somministrazione** di un **vaccino**, cioè di una forma attenuata o innocua di un patogeno.

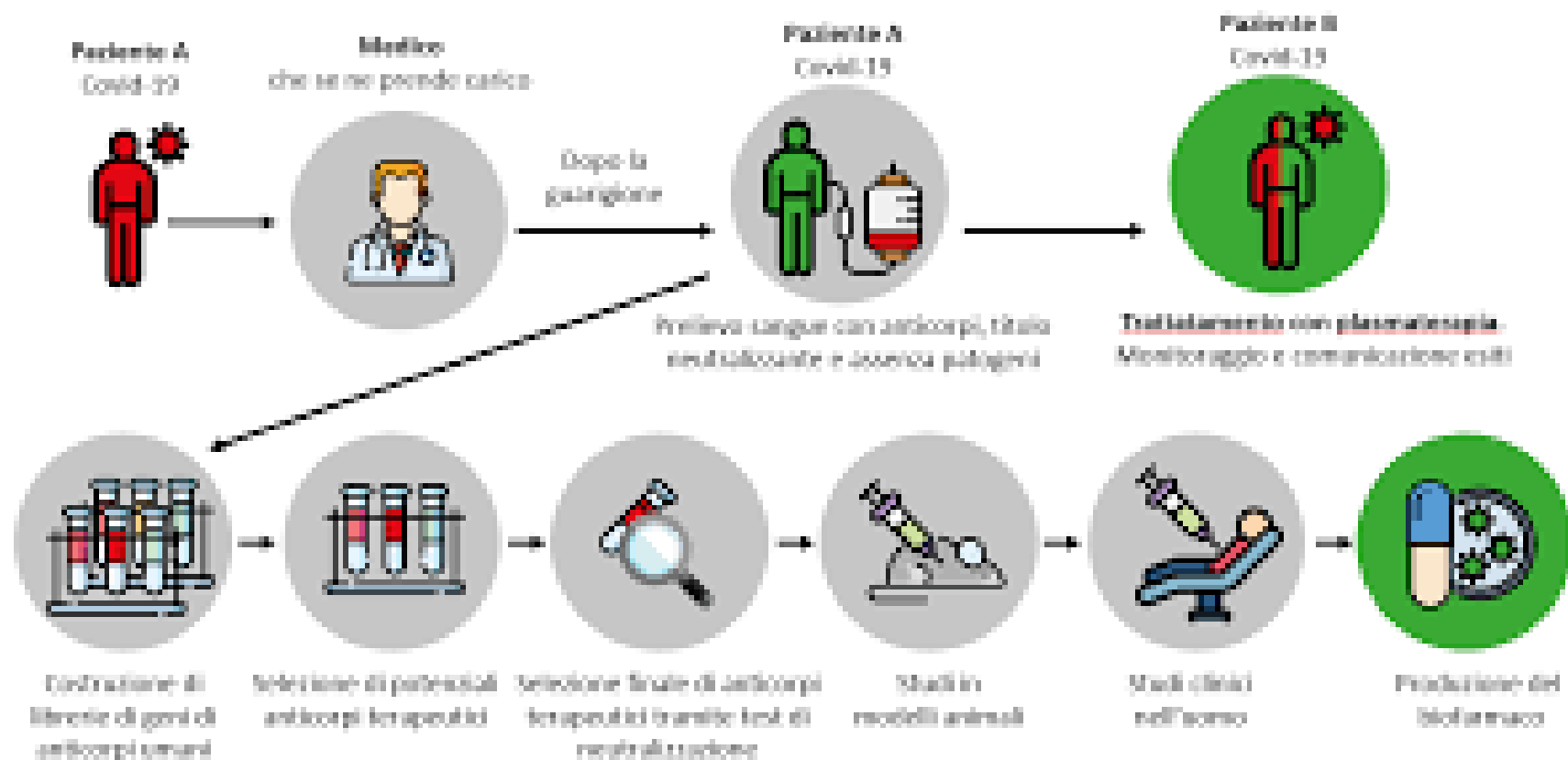
# Immunità

L'**immunità di gregge** si basa sul fatto che più persone sono vaccinate all'interno di una popolazione, meno probabilità ha un patogeno di diffondersi.

L'**immunità attiva** è generata dalle **infezioni naturali** o dalle **vaccinazioni**;

L'**immunità passiva** si ottiene grazie al **trasferimento di anticorpi** da un individuo immune e uno non immune.

## Terapia basata su anticorpi presenti nel sangue di soggetti convalescenti da COVID-19



# Anticorpi monoclonali

Una particolare tipologia di anticorpi sono gli **anticorpi monoclonali**, ottenuti in laboratorio da un unico tipo di cellula immunitaria, e capaci di reagire in modo specifico a un determinato antigene, innescando così una più efficiente risposta immunitaria.

Per il loro elevato potenziale, gli anticorpi monoclonali sono molto utilizzati a scopi diagnostici e terapeutici.

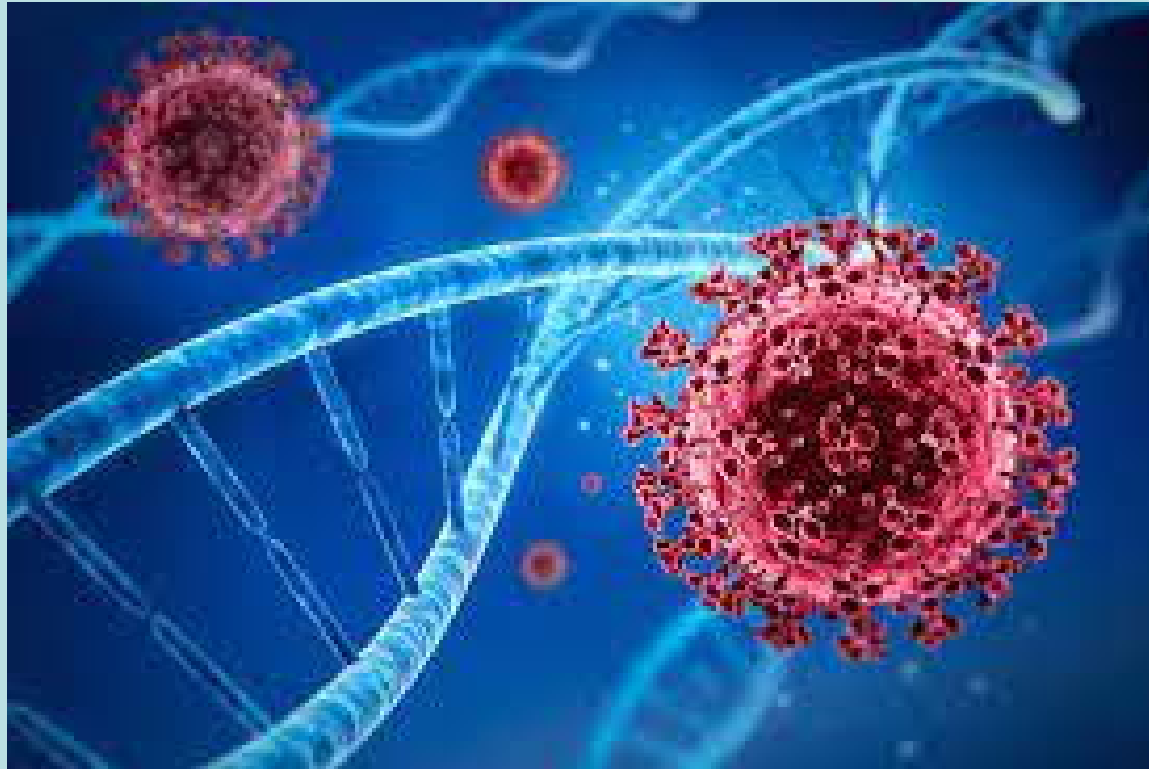
# Produzione di anticorpi monoclonali

La produzione di anticorpi monoclonali è un processo molto complesso:

per creare un nuovo anticorpo sono necessari mesi dal primo passaggio, quando viene fornito un codice genetico alle cellule come manuale di istruzioni per produrre l'anticorpo, fino al momento in cui il medicinale è pronto per essere distribuito ai pazienti

per produrre una quantità sufficiente di anticorpi monoclonali per i pazienti che ne hanno bisogno, le cellule utilizzate per far crescere l'anticorpo vengono moltiplicate in serbatoi di produzione contenenti trilioni di cellule

# Genetica



Grazie

Rita Dougan 2022