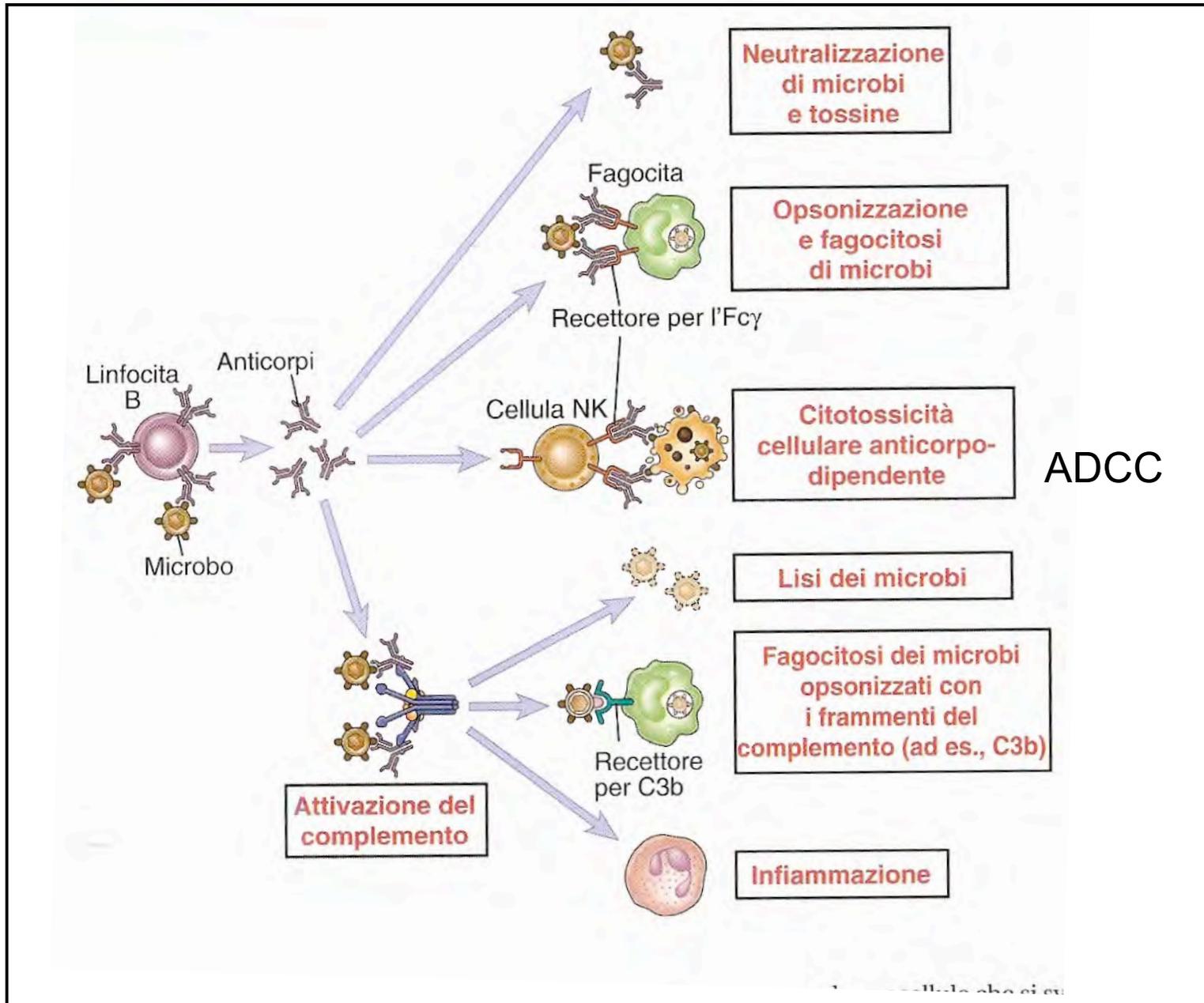


Immunità umorale = immunità mediata dagli anticorpi



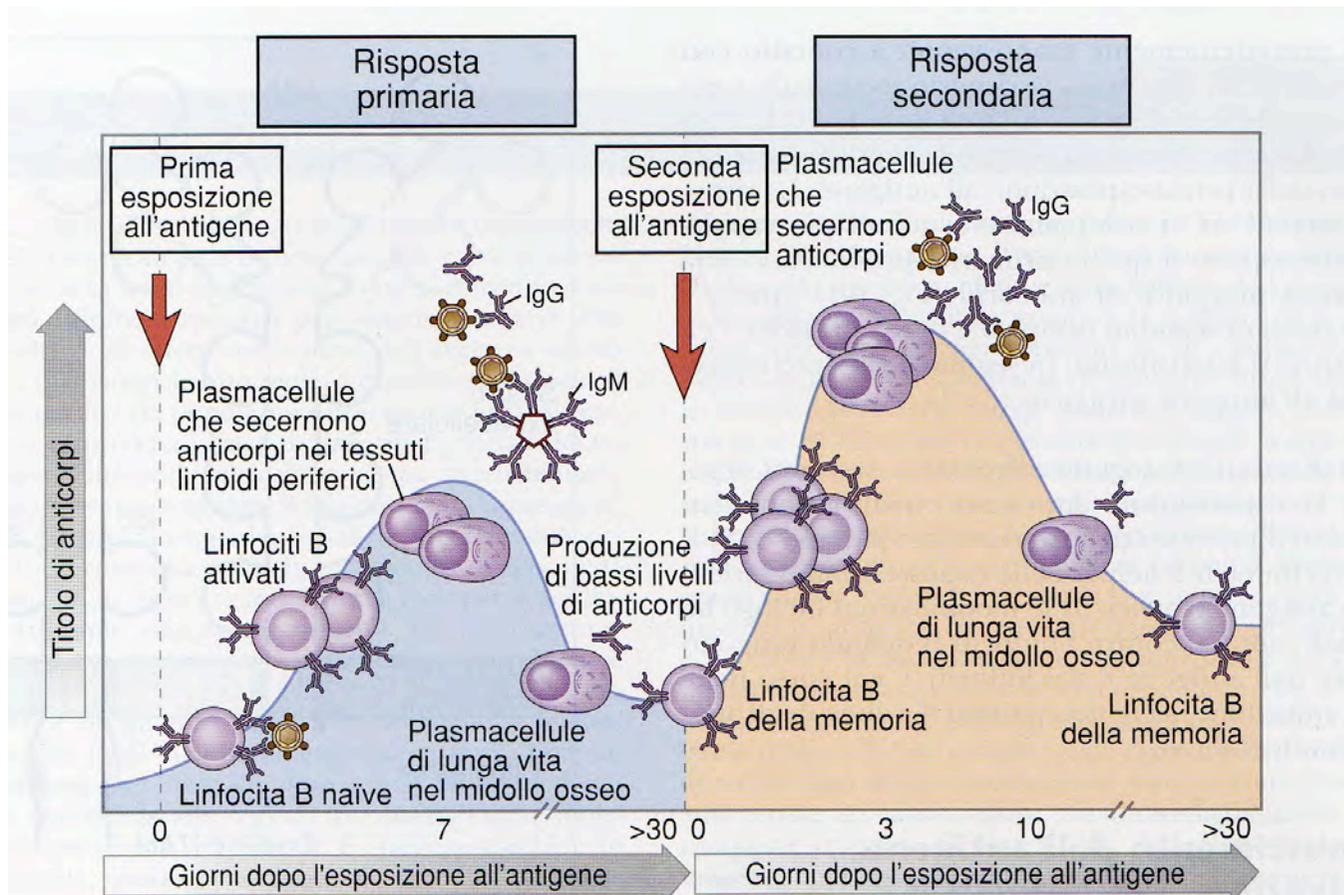
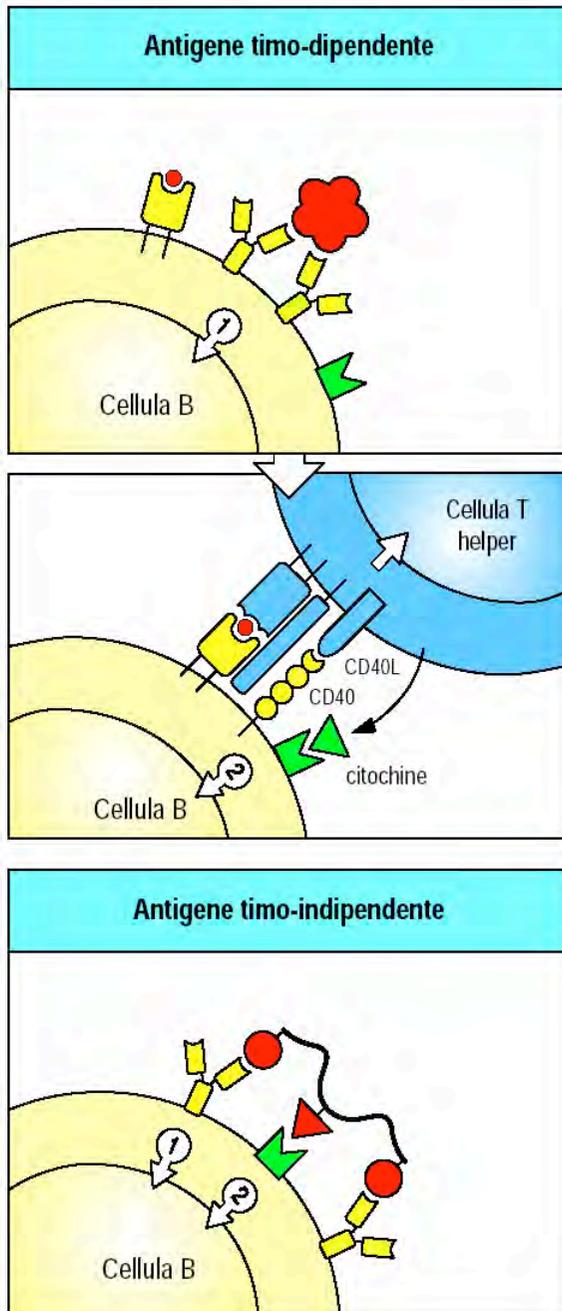


Tabella 9-1. Caratteristiche delle risposte anticorpali primaria e secondaria

Caratteristica	Risposta primaria	Risposta secondaria
Lasso di tempo dopo l'immunizzazione	Abitualmente 5-10 giorni	Abitualmente 1-3 giorni
Picco della risposta	Minore	Maggiore
Isotipo anticorpale	Abitualmente IgM > IgG	Aumento relativo delle IgG e, in certe situazioni, delle IgA o delle IgE
Affinità anticorpale	Affinità media minore, maggiore variabilità	Affinità media maggiore (maturazione dell'affinità)
Indotta da	Tutti gli immunogeni	Solo antigeni proteici
Immunizzazione richiesta	Dosi relativamente elevate di antigeni, in modo ottimale con adiuvanti (per antigeni proteici)	Basse dosi di antigeni; gli adiuvanti possono non essere necessari



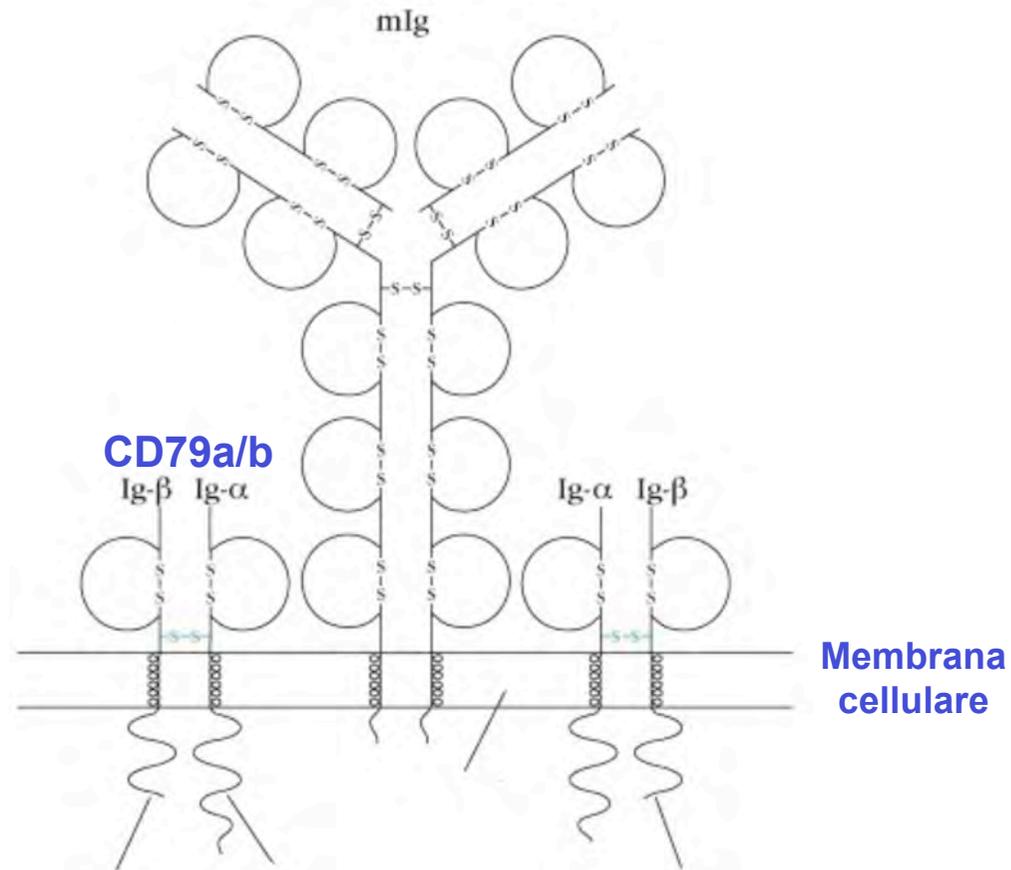
Necessari 2 segnali per attivare i linfociti B

Primo segnale: BCR

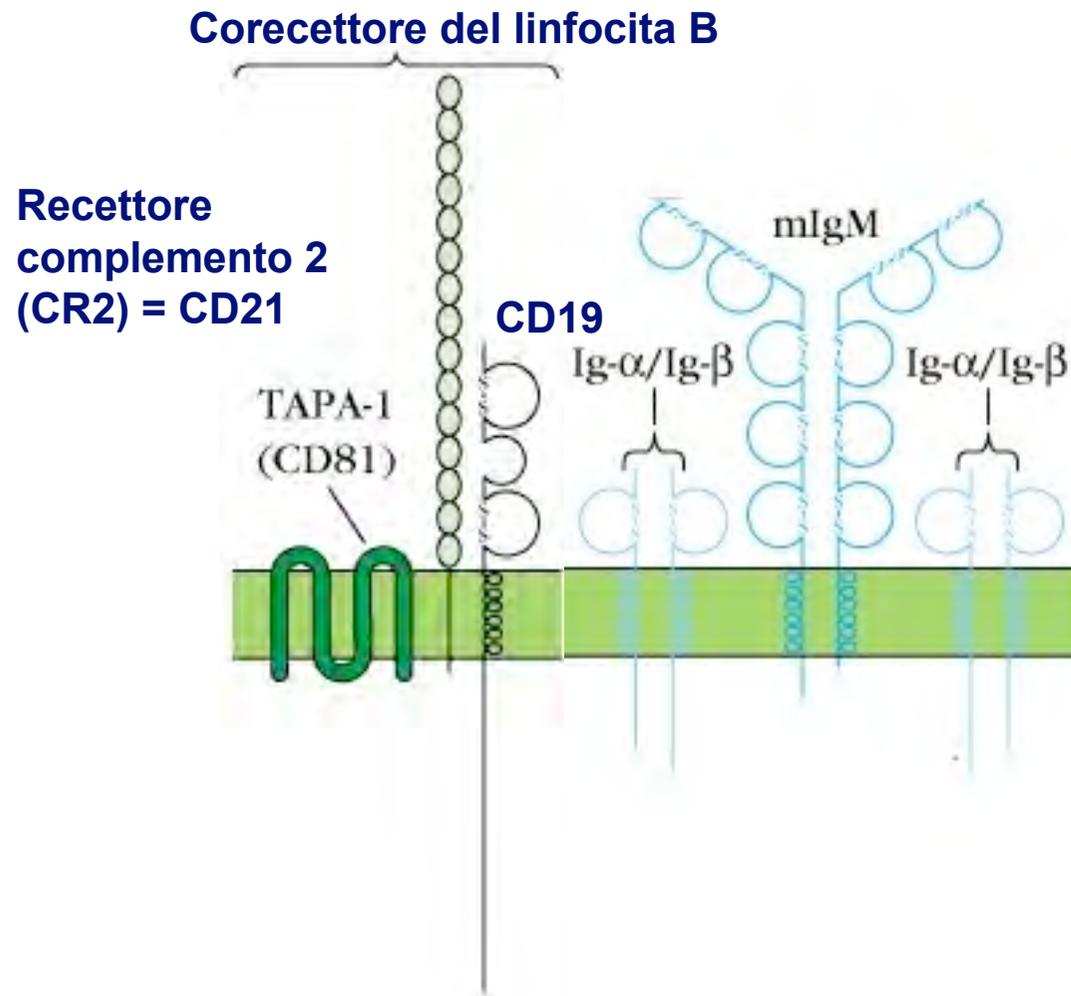
Secondo segnale =

- Antigeni timo-dipendenti (TD):
 - . cellule T adiuvanti (T helper)
- Antigeni timo-indipendenti (TI):
 - . recettore del sistema immunitario innato (PRR come TLR)
 - . cross-linking di un IgM da parte di un Ag polimerico

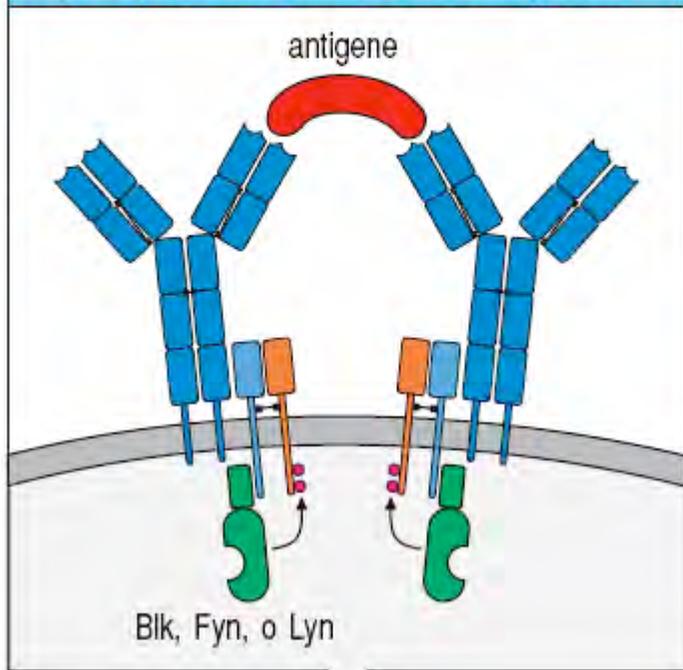
BCR = Immunoglobulina di membrana + CD79 a/b



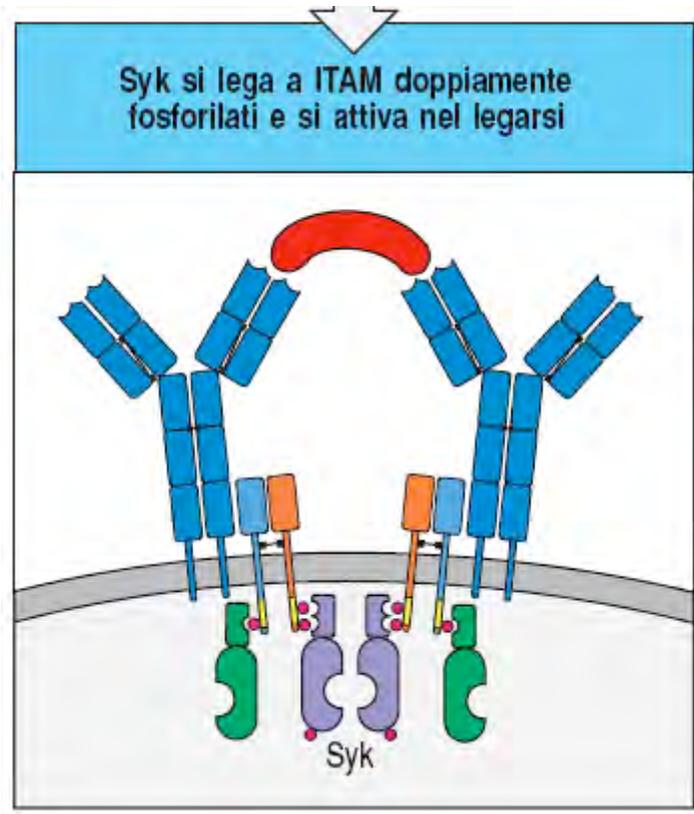
Corecettore B = CD19, CD21 e CD81



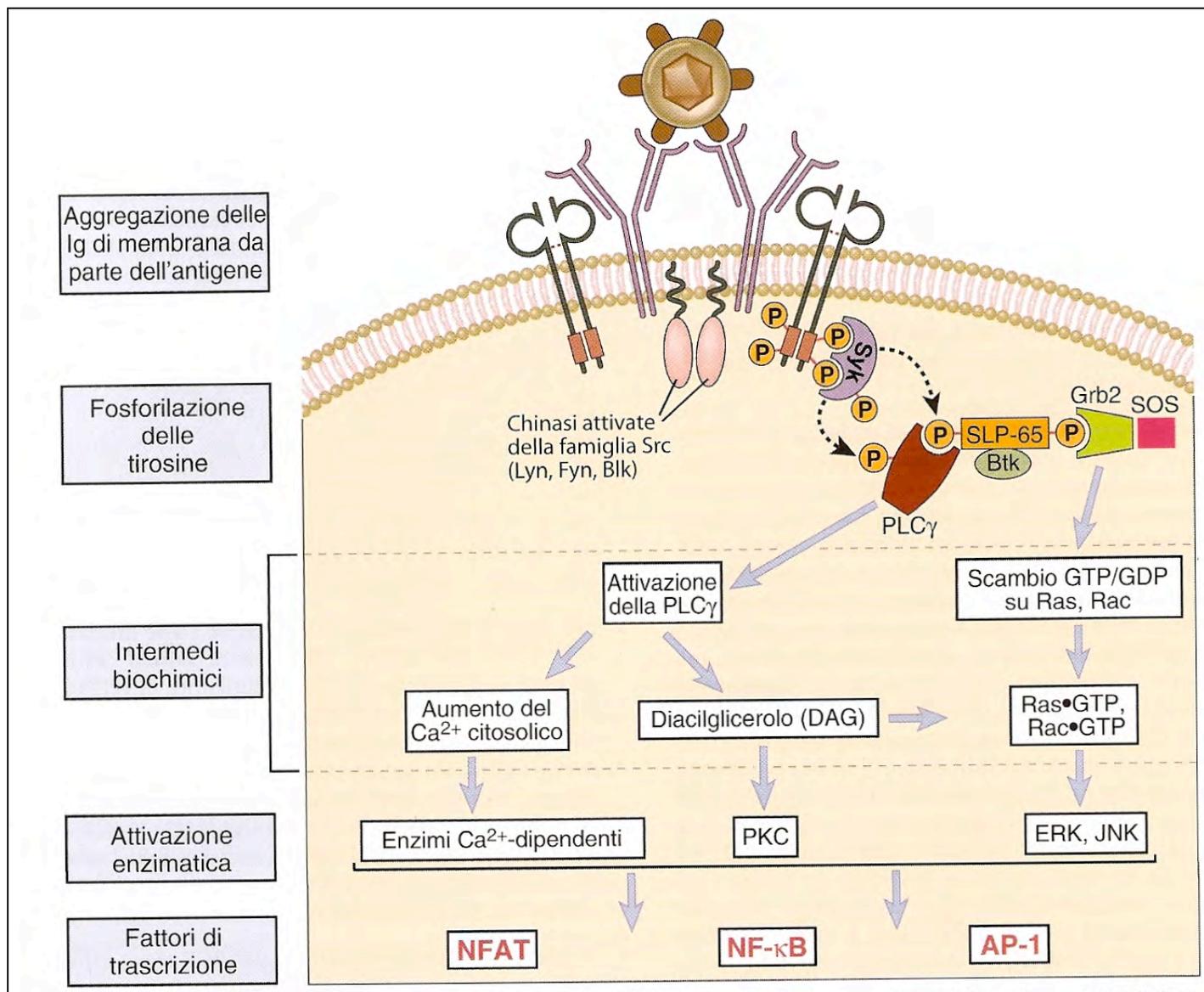
Fosforilazione delle ITAM sulle code
dei recettori della cellula B
per opera delle chinasi della famiglia Src



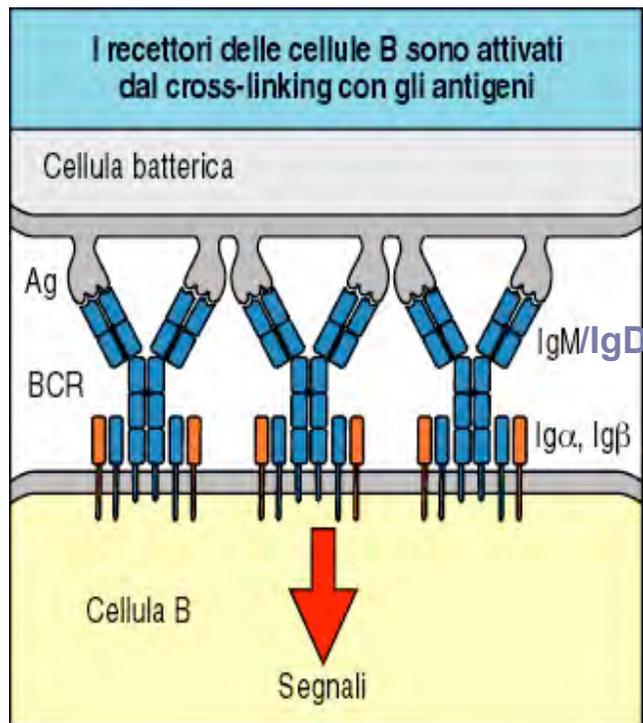
Syk si lega a ITAM doppiamente
fosforilati e si attiva nel legarsi



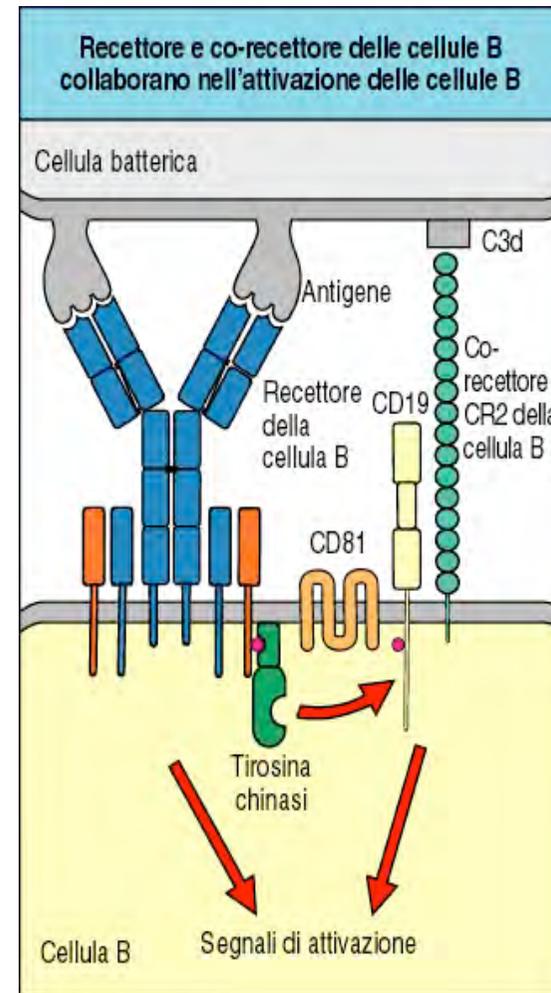
Trasduzione del segnale da parte del BCR



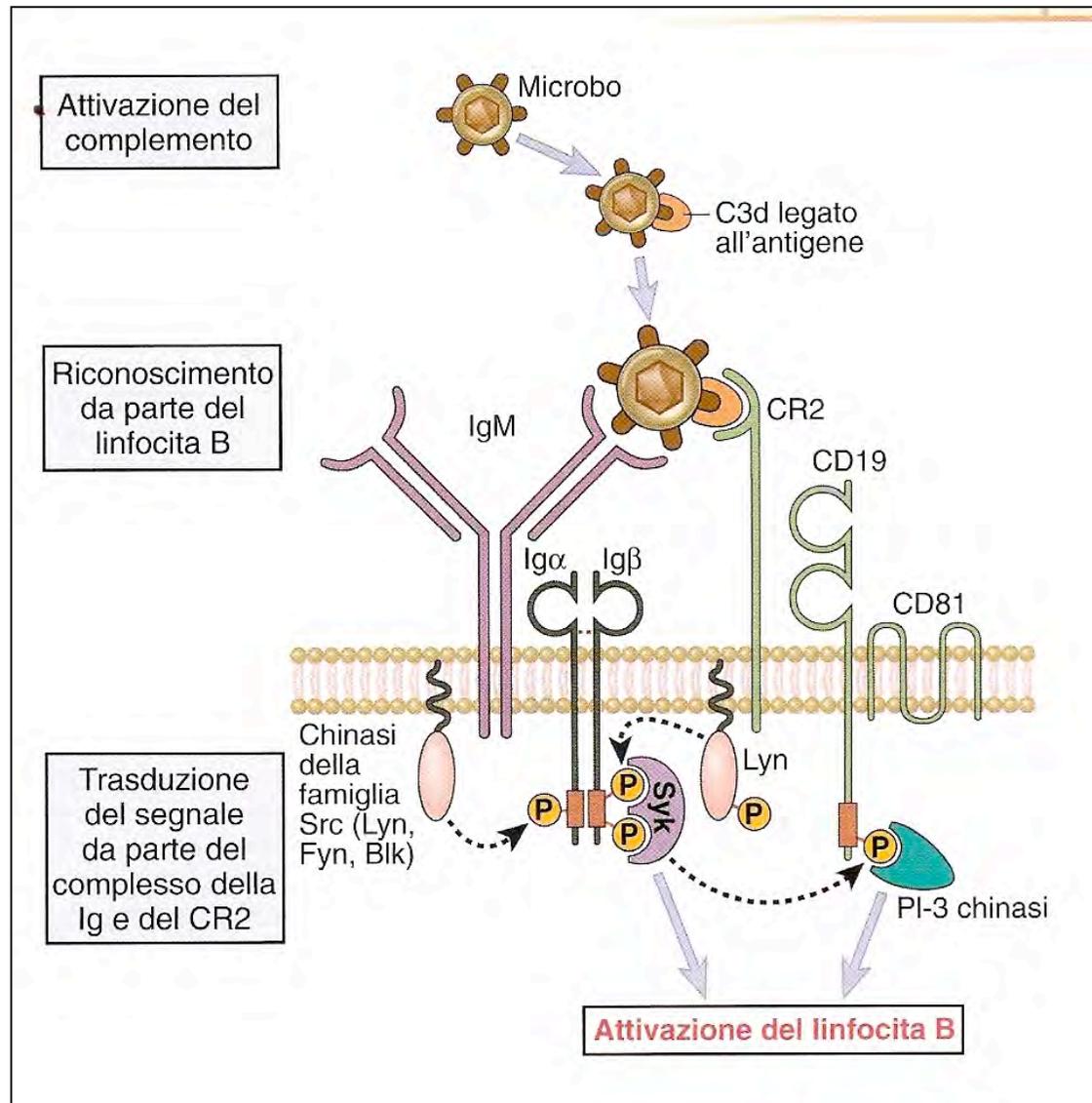
Il BCR è attivato dall'incontro con l'Ag



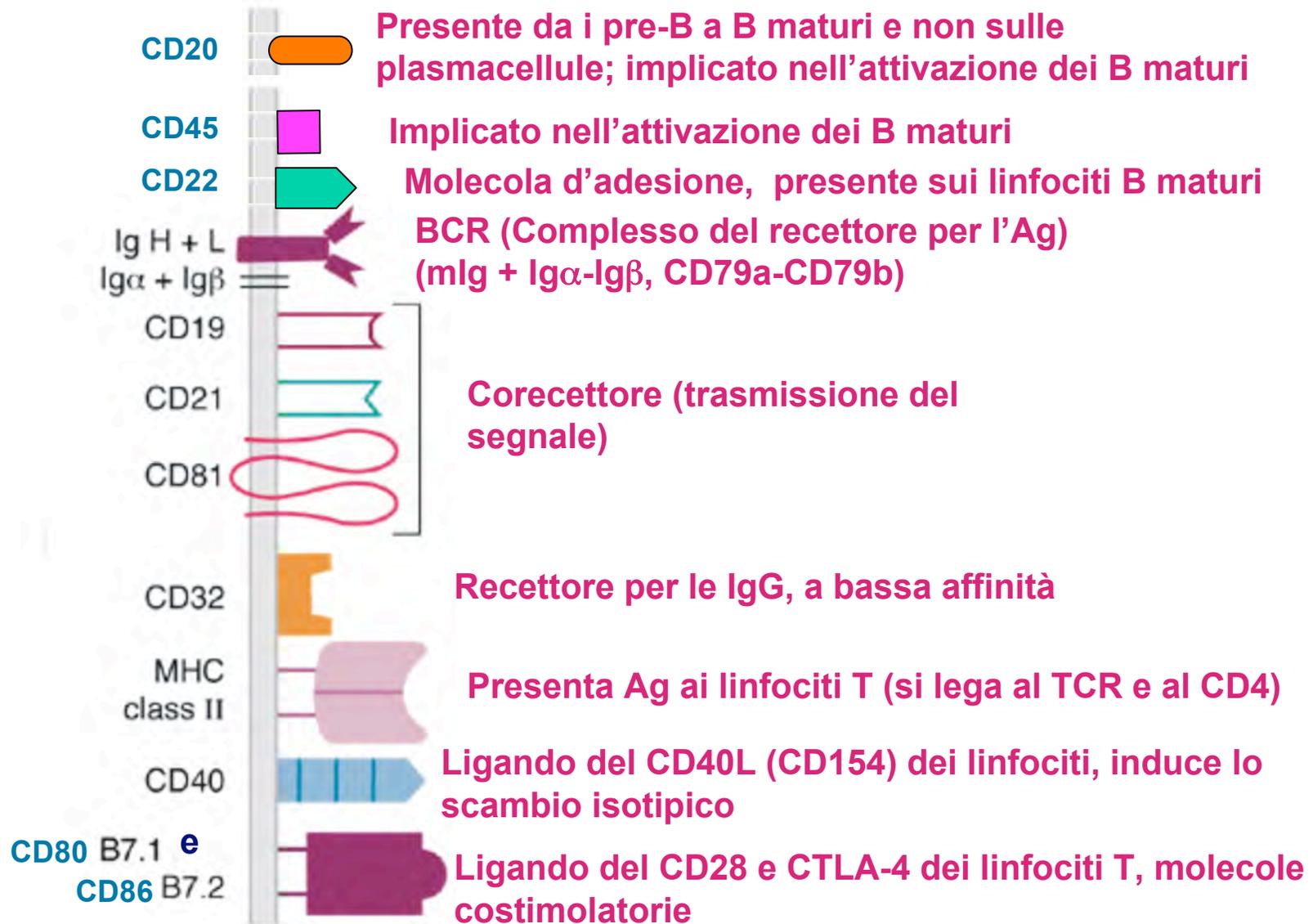
Il BCR e il corecettore collaborano all'attivazione della cellula B



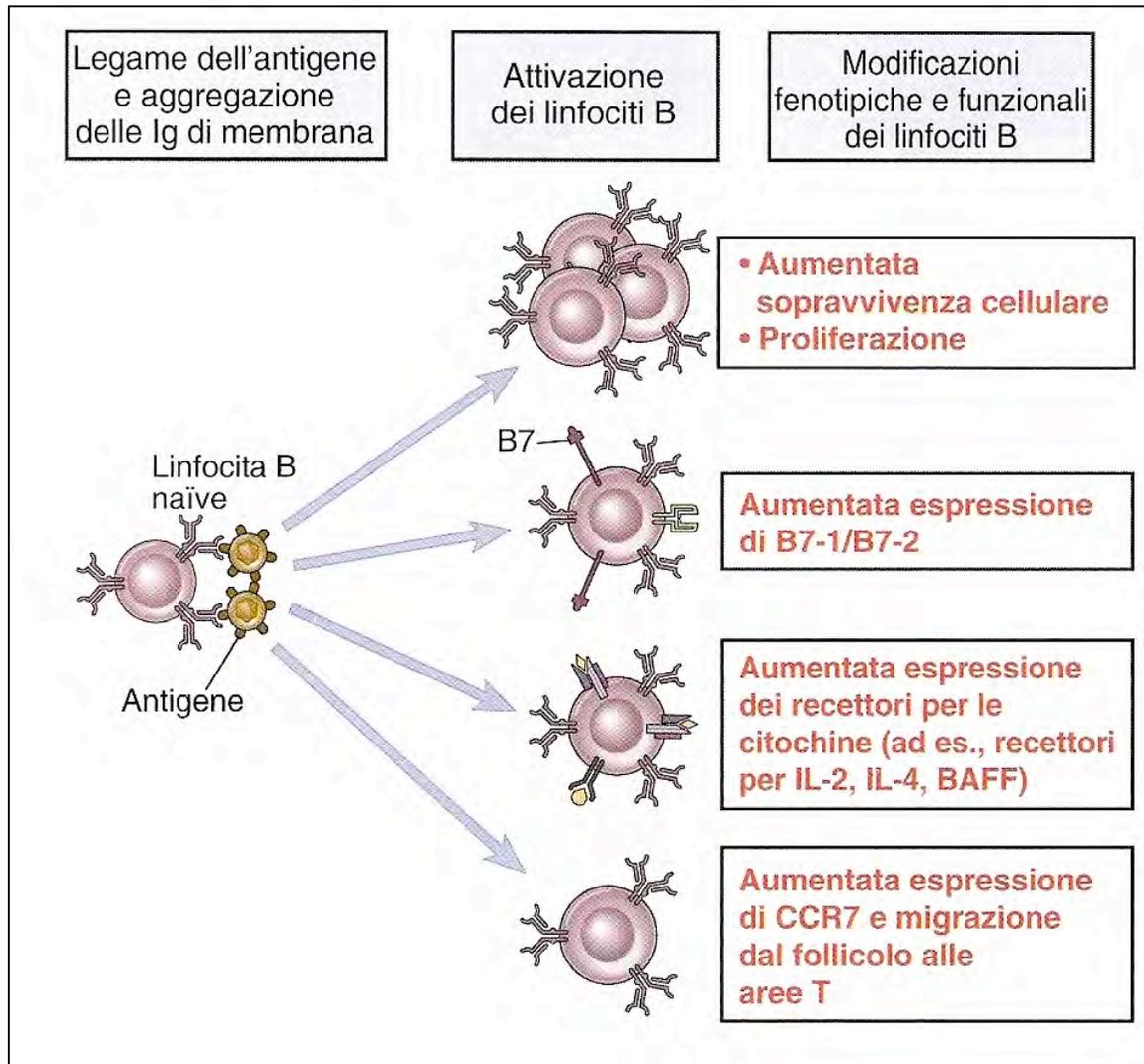
Il complemento potenzia la trasmissione del segnale dal BCR



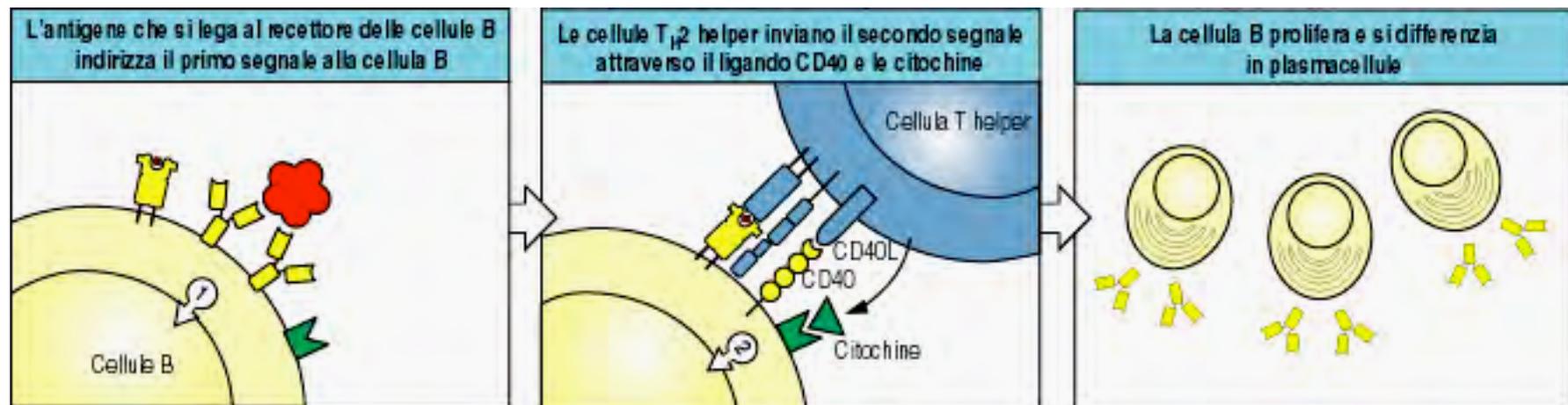
Markers dei linfociti B maturi



Risposte funzionali indotte dall'aggregazione del complesso BCR



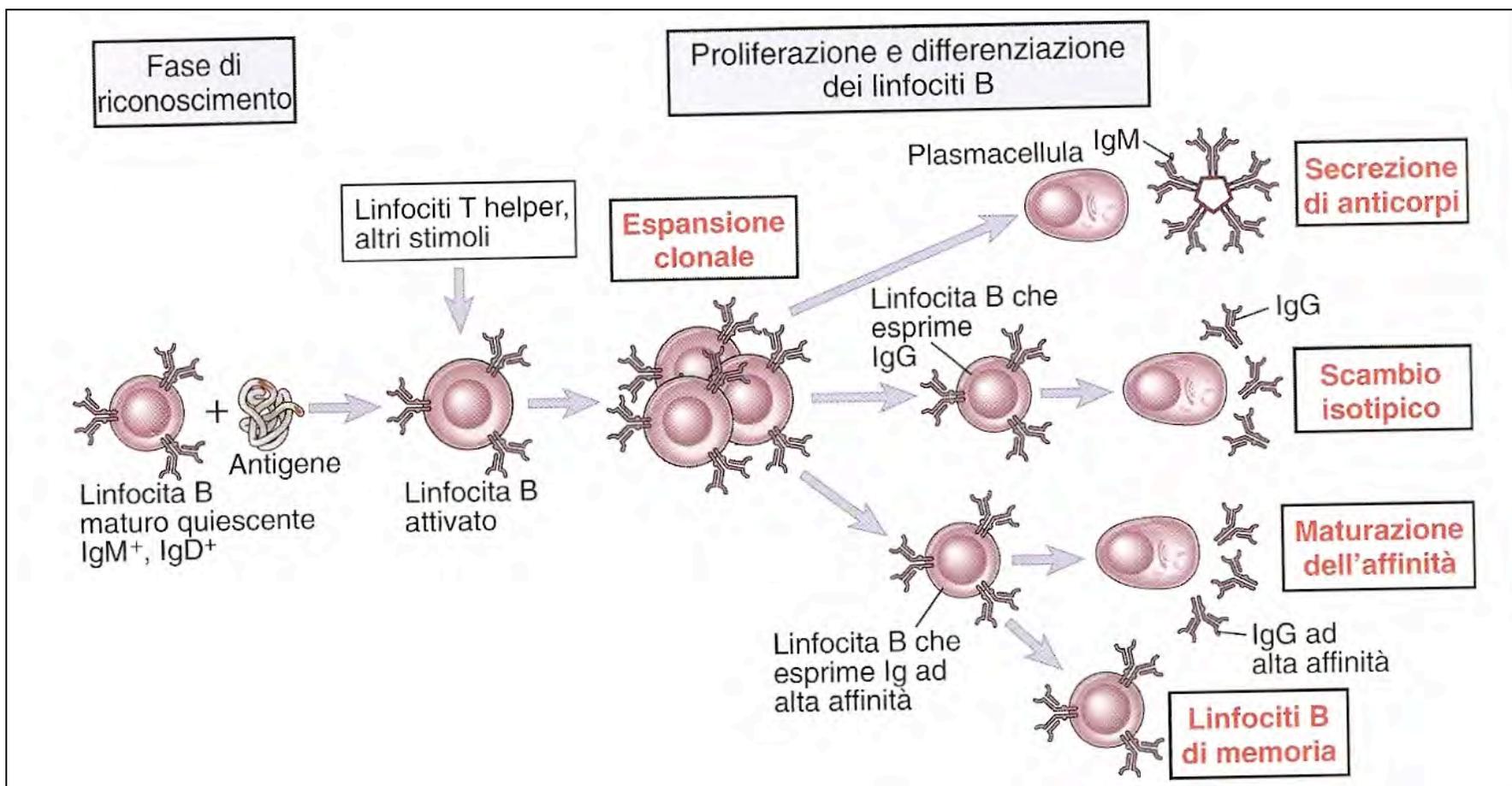
Antigeni timo dipendenti (TD)



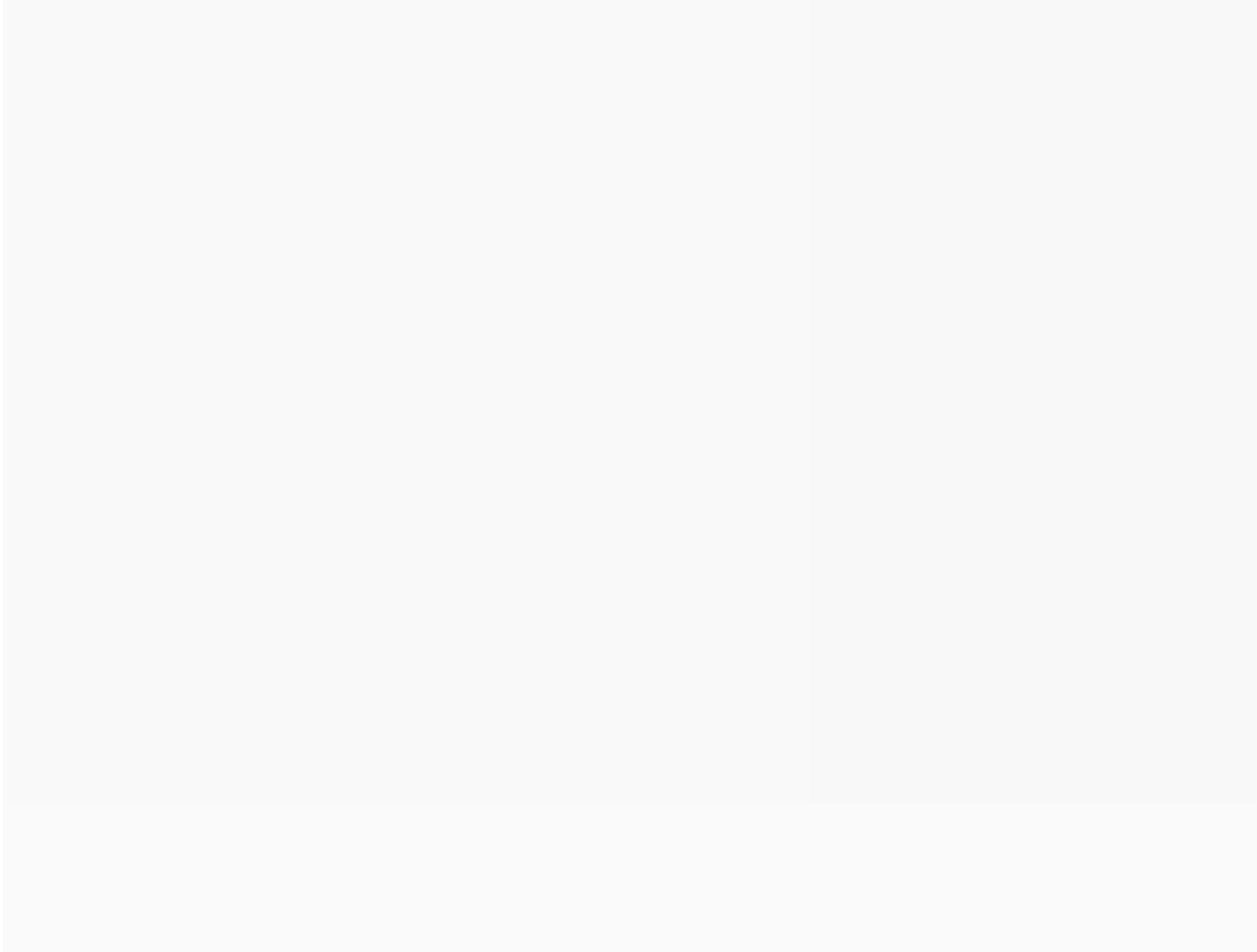
Primo segnale: BCR

Secondo segnale = cellule T adiuvanti (T helper)

Le diverse fasi della risposta immunitaria umorale



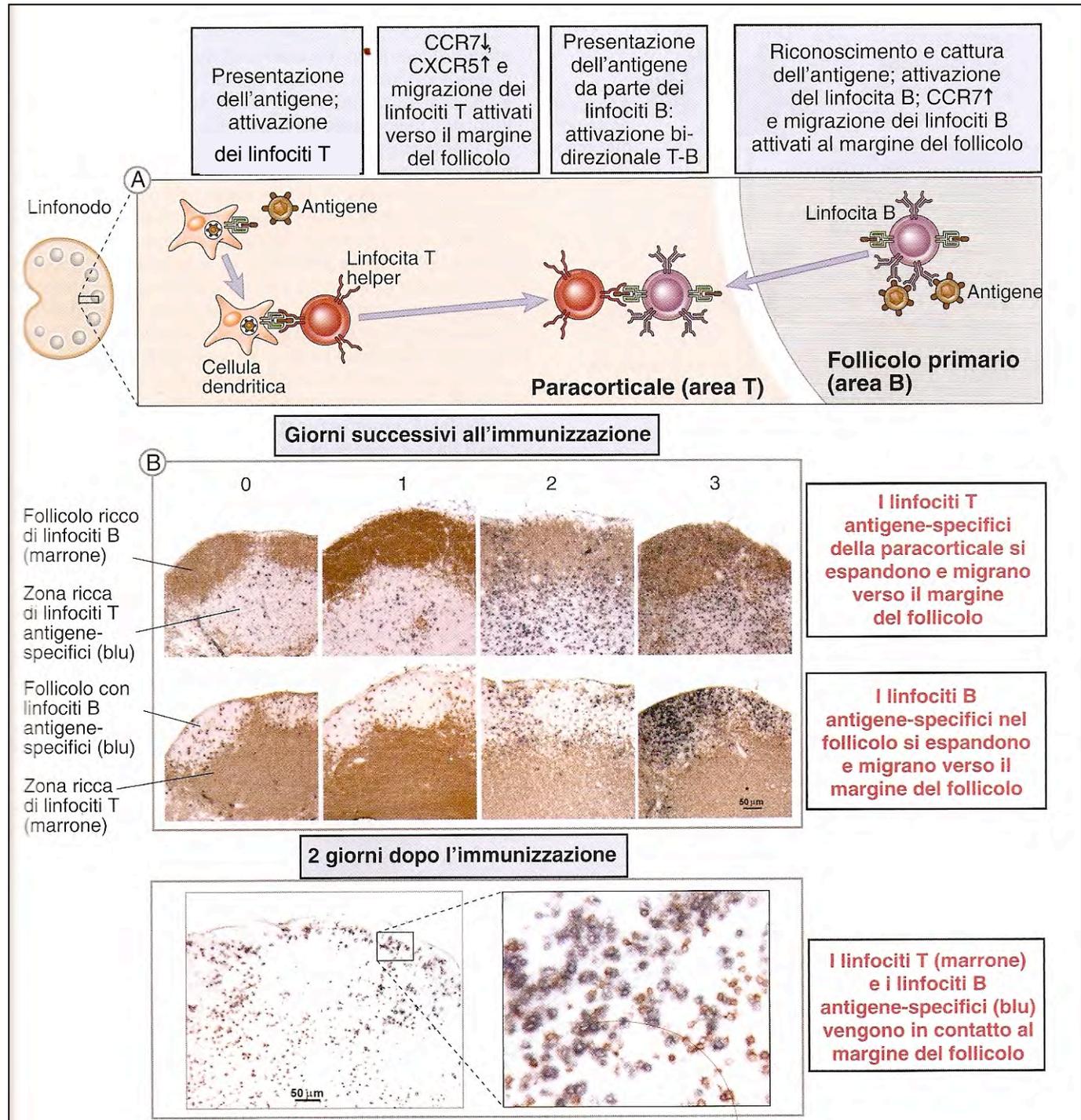
Development of lymph node



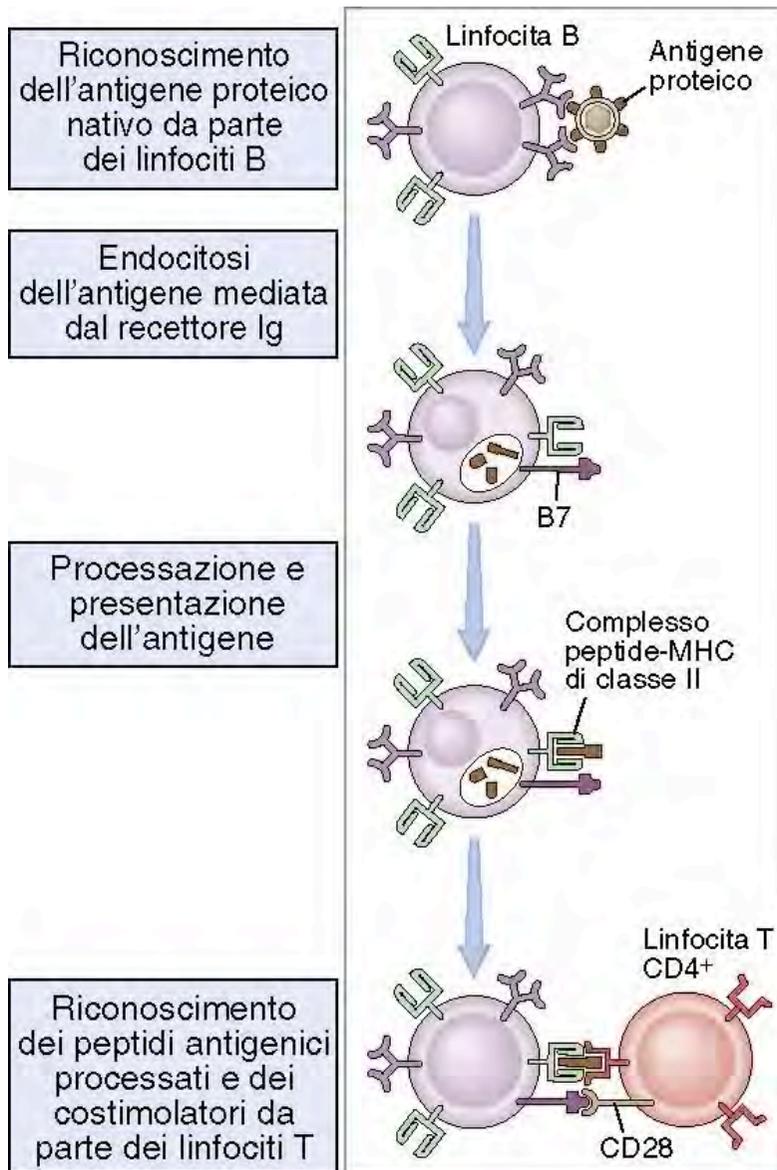
Migrazione e interazione B-T

B cells **FDC**
CXCR5 - CXCL13 (BLC)

B/T cells **DC**
CCR7 - CCL19 (MIP3 β)
CCR7 - CCL21 (SLC)

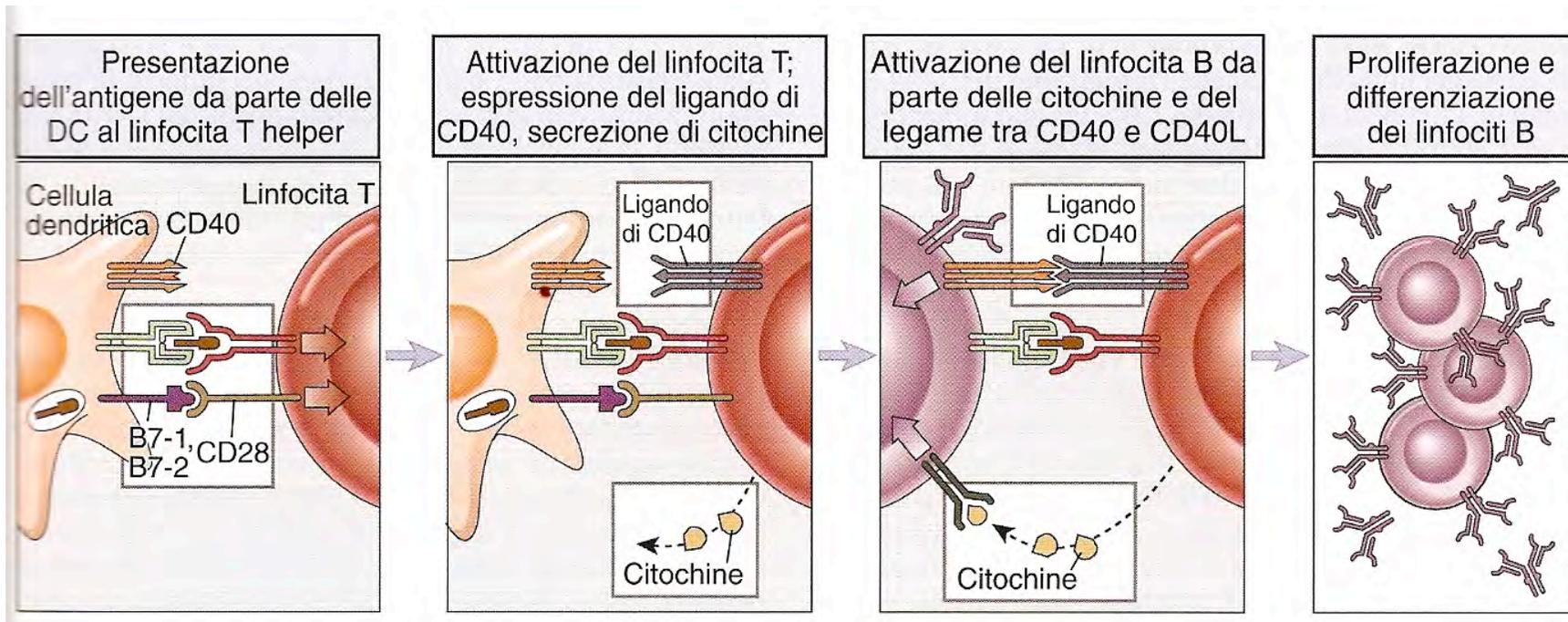


Presentazione dell'antigene ai linfociti T_H da parte del linfocita B

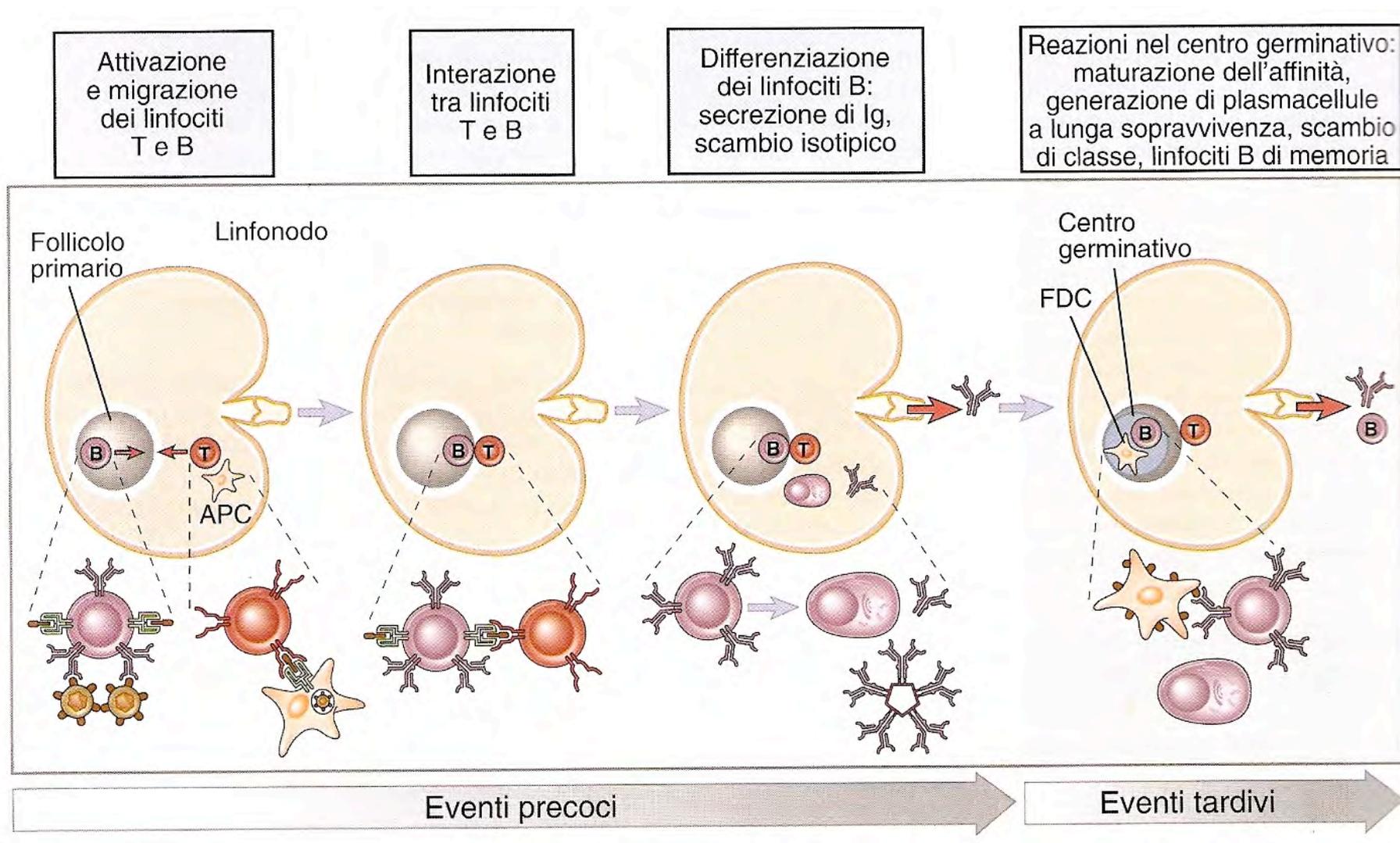


Le cellule T helper attivano linfociti B che riconoscono lo stesso antigene (**riconoscimento congiunto**)

Meccanismi di attivazione dei linfociti B da parte dei linfociti T_H

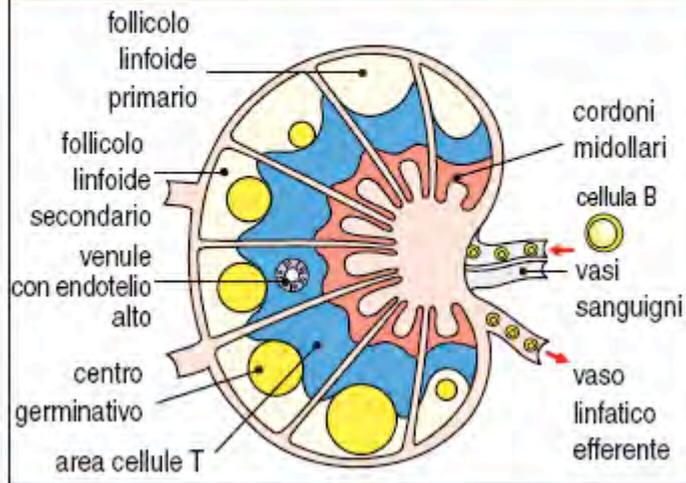


Risposta umorale agli antigeni T-dipendenti (TD)

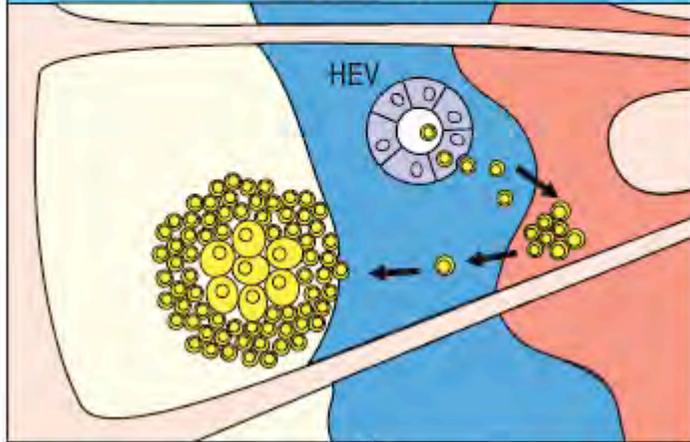


Germinal centers

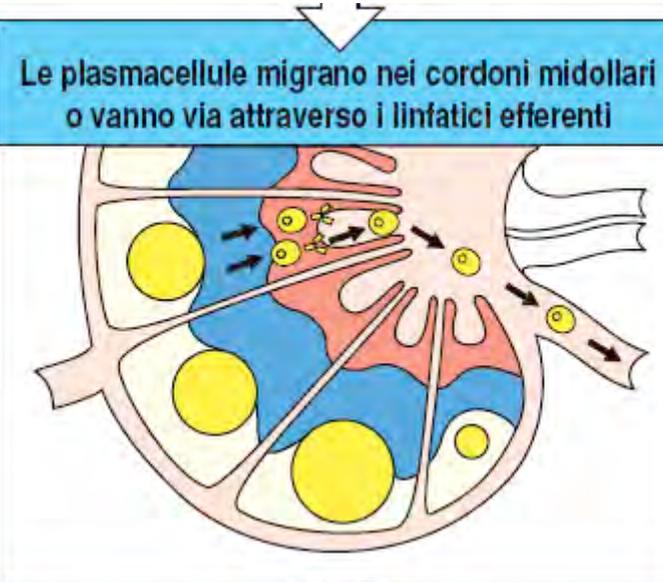
Le cellule B mature arrivano nei linfonodi attraverso il torrente circolatorio e lo lasciano attraverso la linfa efferente



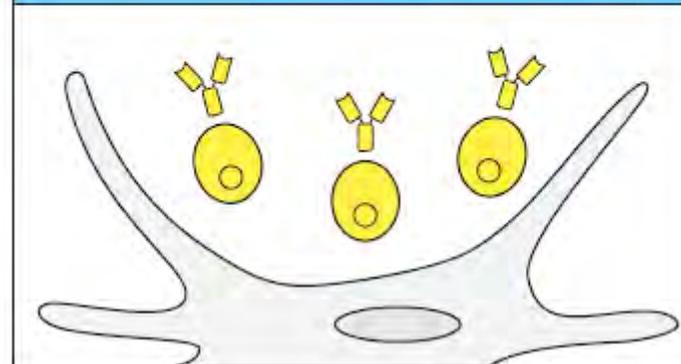
Le cellule B che incontrano l'antigene nelle zone a cellule T e B vengono attivate. Formano focolai primari nei cordoni midollari. Alcune cellule migrano al follicolo primario, formando un centro germinativo



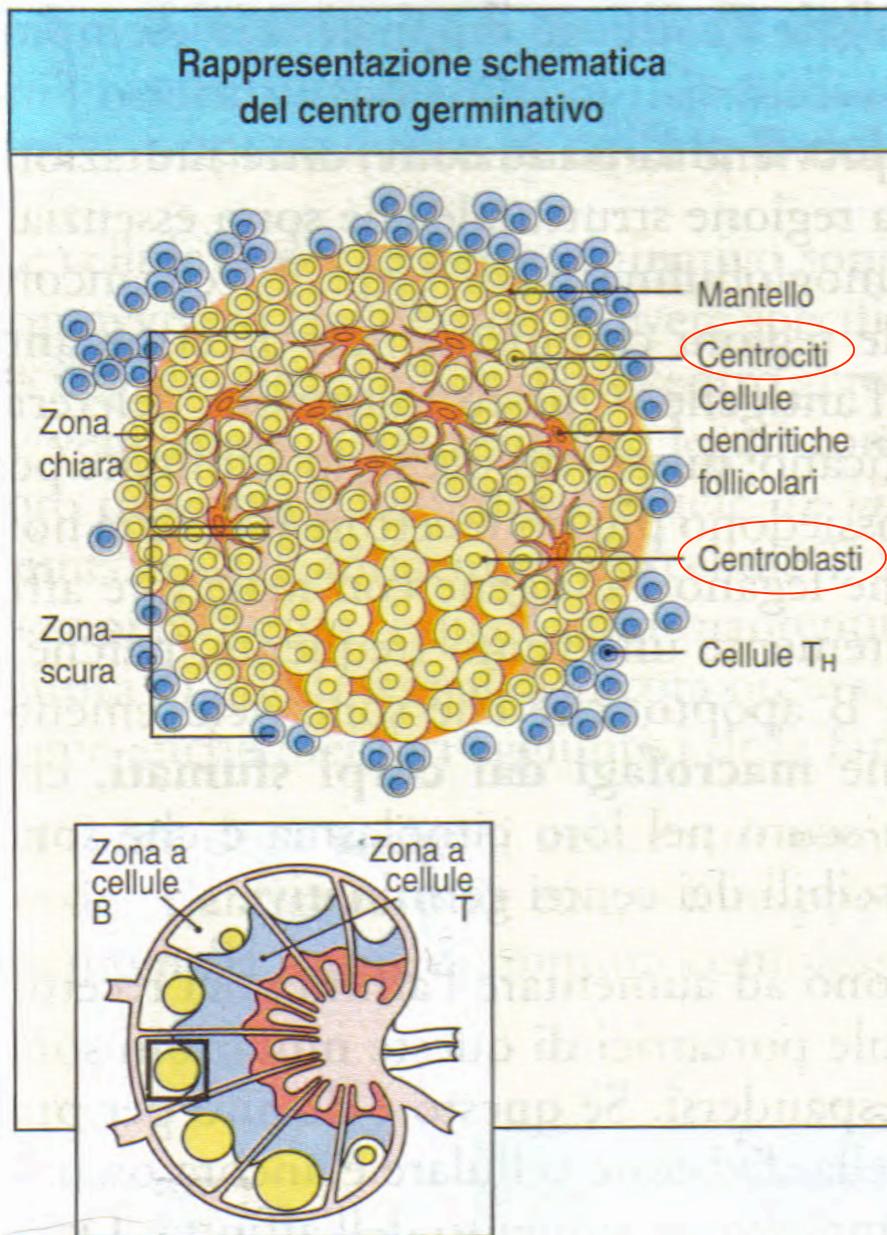
Le cellule B attivate formano i centri germinativi nei follicoli linfoidi



Le plasmacellule migrano nel midollo osseo



Le cellule B attivate formano un centro germinativo

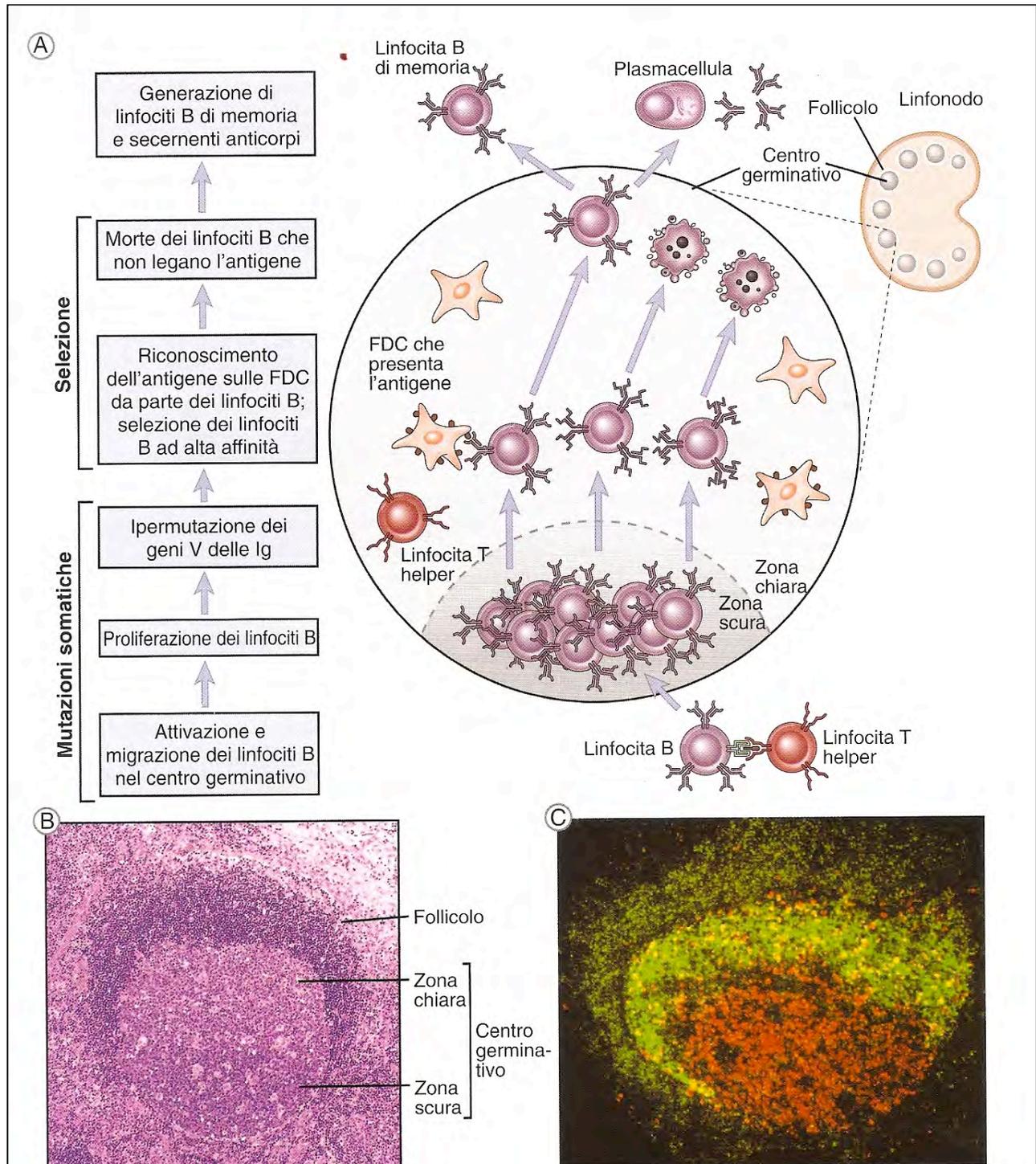


centri germinativi (follicoli secondari) = luoghi di proliferazione e differenziamento delle cellule B:

- plasmacellule secernenti Ac
- cellule B di memoria

centri germinativi presenti per circa 3-4 settimane dopo esposizione Ag

Reazione centro germinativo



Ipermutazione somatica, selezione, scambio isotipico e formazione delle cellule B della memoria e delle plasmacellule

Zona chiara

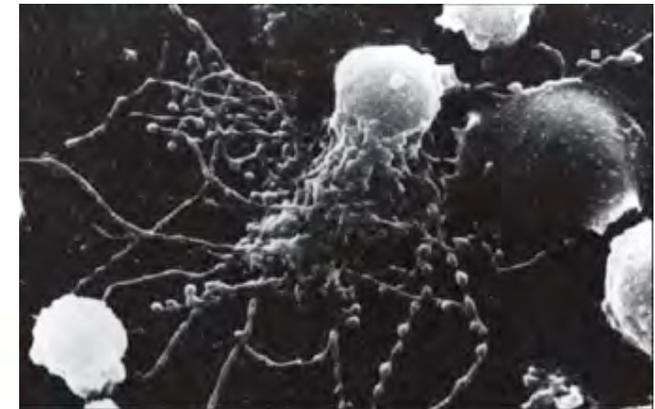
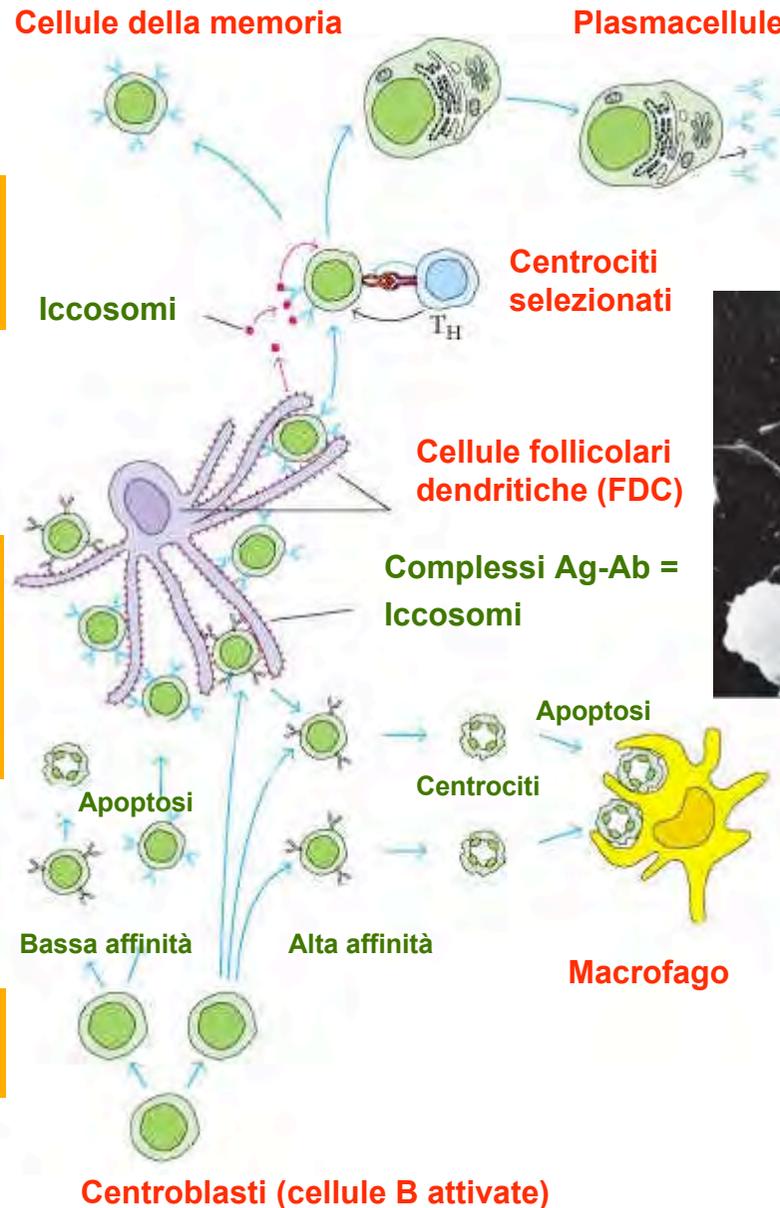
3. Scambio isotipico e maturazione in cellule della memoria e plasmacellule

Zona chiara

2. Selezione dei centroцитi con Ab ad alta affinità per i complessi Ag-Ab (iccosomi) legati alle cellule follicolari dendritiche (FDC)

Zona scura

1. Mutazione somatica nei centroblasti proliferanti



FDC ed iccosomi

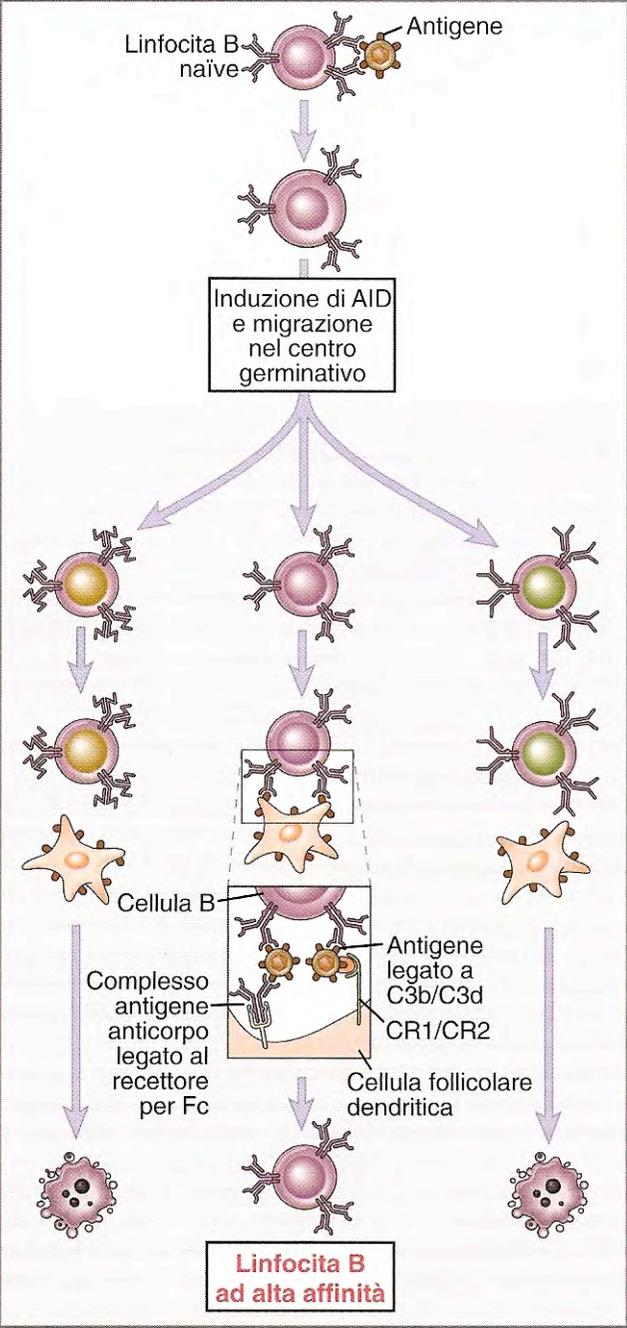
La selezione B nei centri germinativi

Attivazione del linfocita B da parte dell'antigene proteico e dei linfociti T helper

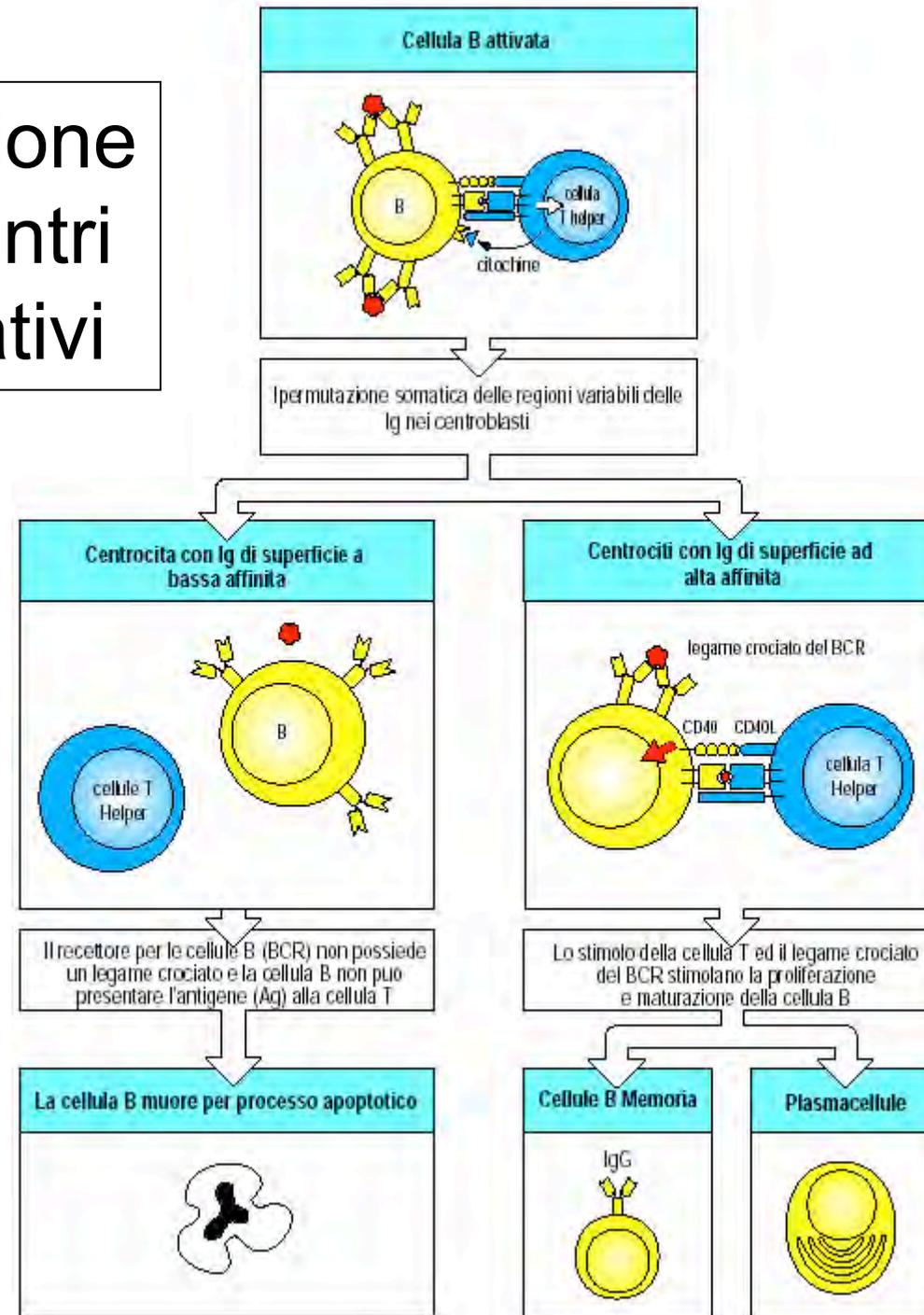
Linfociti B che hanno subito mutazioni somatiche dei geni V delle Ig e che esprimono Ig con differente affinità per l'antigene

I linfociti B incontrano l'antigene sulla superficie delle FDC

I linfociti B che legano l'antigene presentato dalle FDC sono selezionati per la sopravvivenza; gli altri linfociti B muoiono



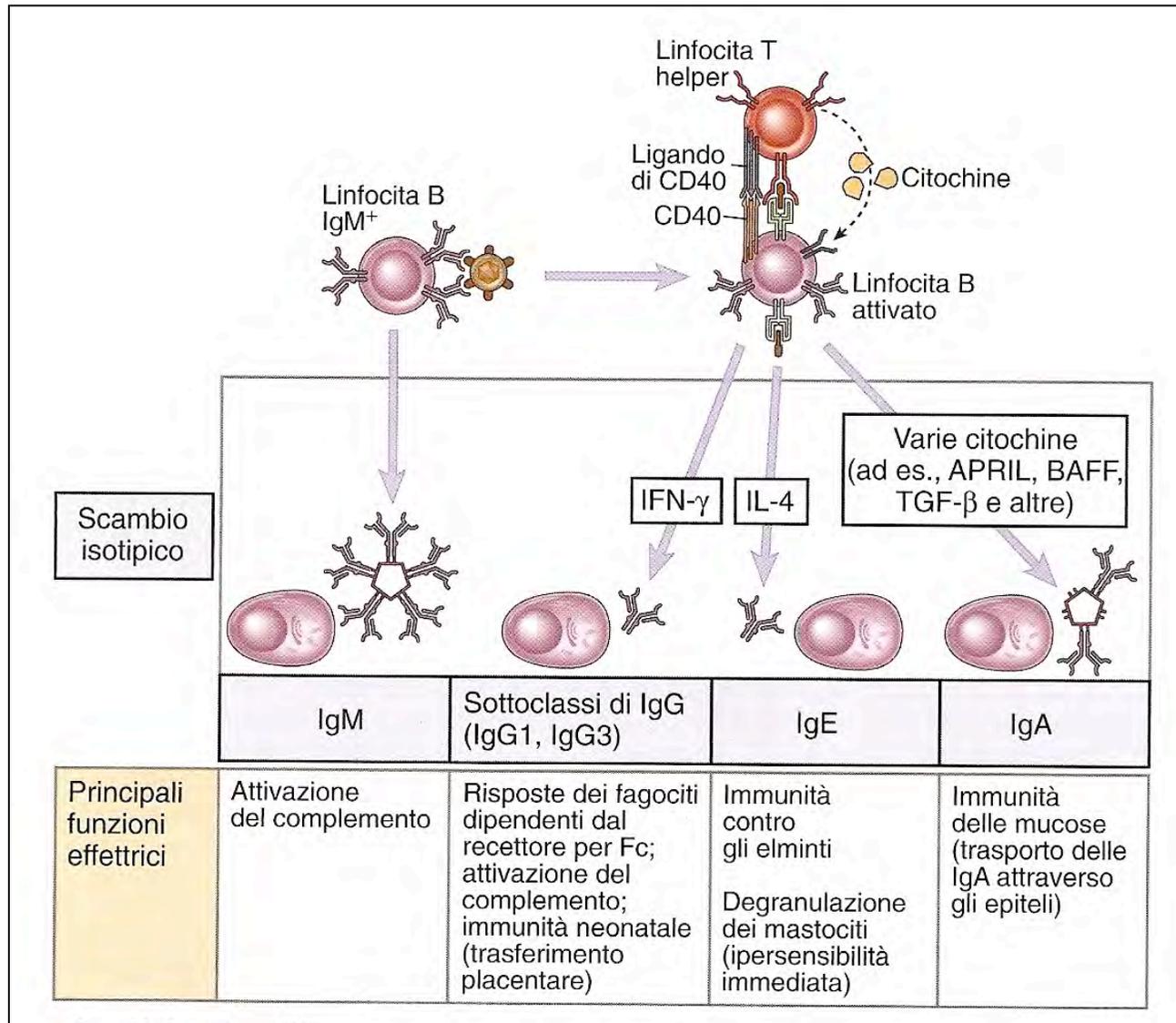
La selezione B nei centri germinativi



Le plasmacellule secernono Ac ma non rispondono più all'Ag o alle T_H

Cellula della linea B	Caratteristica					
	Intrinseca			Inducibile		
	Ig di superficie	MHC di classe II di superficie	Elevata secrezione di Ig	Crescita	Ipermutazione somatica	Scambio di classe
 Cellula B quiescente	Alta	Si	No	Si	Si	Si
 Plasmablasto	Alta	Si	Si	Si	Sconosciuta	Si
 Plasmacellula	Bassa	No	Si	No	No	No

Scambio isotipico delle catene pesanti delle Ig



Topo								Uomo
Le citochine regolano l'espressione dell'isotipo Ig								
Citochine	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA	
IL-4	inibizione	inibizione	induzione		inibizione	induzione		IgG4, IgE
IL-5							aumenta la produzione	
IFN- γ	inibizione	induzione	inibizione		induzione	inibizione		IgG1, IgG3
TGF- β	inibizione	inibizione		induzione			induzione	IgA
IL-10								IgG1, IgG3
IL-13								IgE
IL-21								IgG1, IgG3
IL-27								IgG1

I pazienti con sindrome da iper IgM non riescono ad attivare completamente i linfociti B

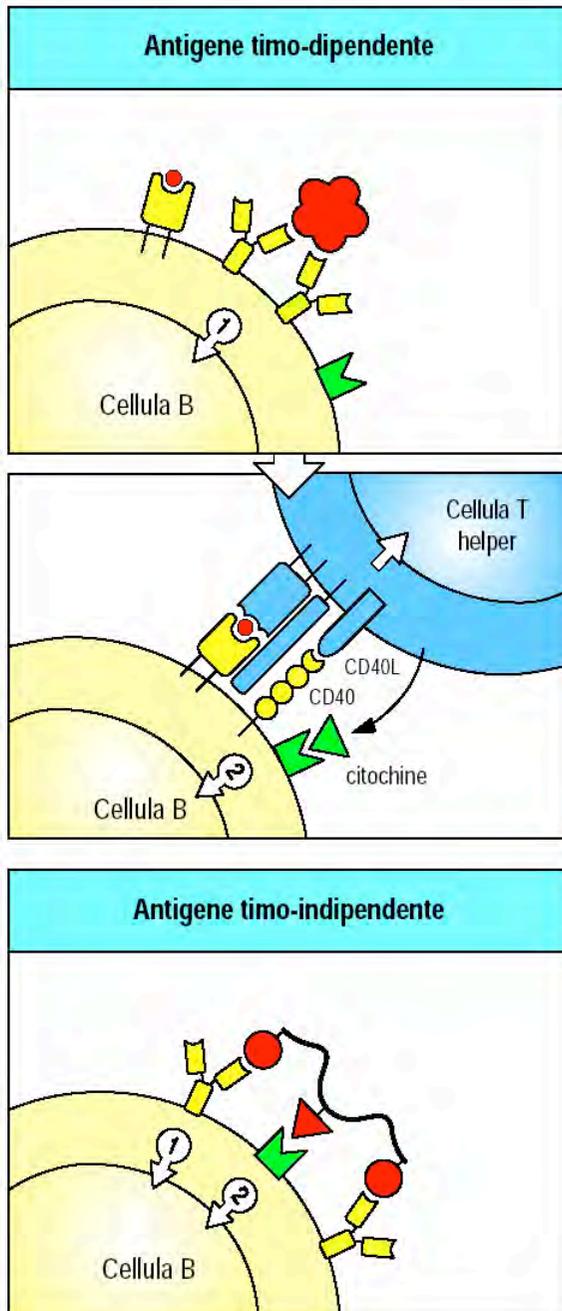
Mutazioni nel gene del ligando di CD40 (CD154) localizzato sul cromosoma X

Iper IgM dovuta anche a CD40 e AID



Reazione centro germinativo =

- Ipermutazioni somatiche (Maturazione per affinità)
- Selezione
- Scambio isotipico



Necessari 2 segnali per attivare i linfociti B

Primo segnale: BCR

Secondo segnale =

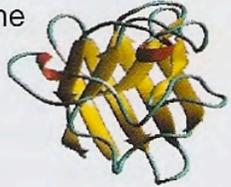
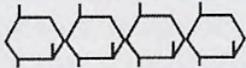
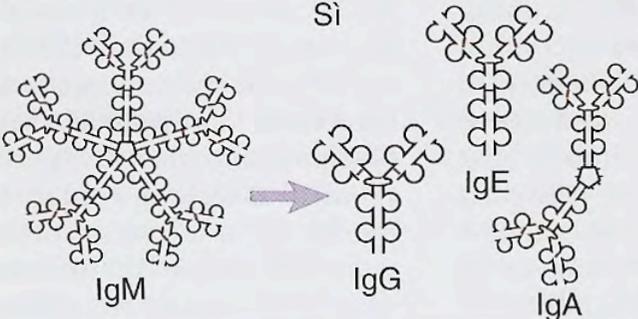
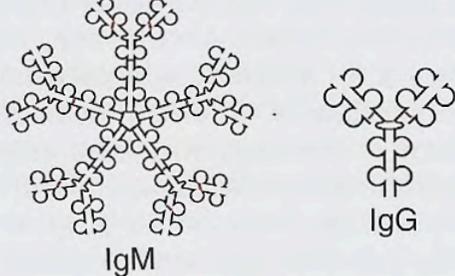
- Antigeni timo-dipendenti (TD):
 - . cellule T adiuvanti (T helper)
- Antigeni timo-indipendenti (TI):
 - . recettore del sistema immunitario innato (PRR come TLR)
 - . cross-linking di un IgM da parte di un Ag polimerico

Antigeni Timo Indipendenti (TI)

Antigeni polivalenti con epitopi ripetuti

Proprietà tipiche di polisaccaridi batterici, polimeri proteici, lipopolisaccaridi, glicolipidi e acidi nucleici.

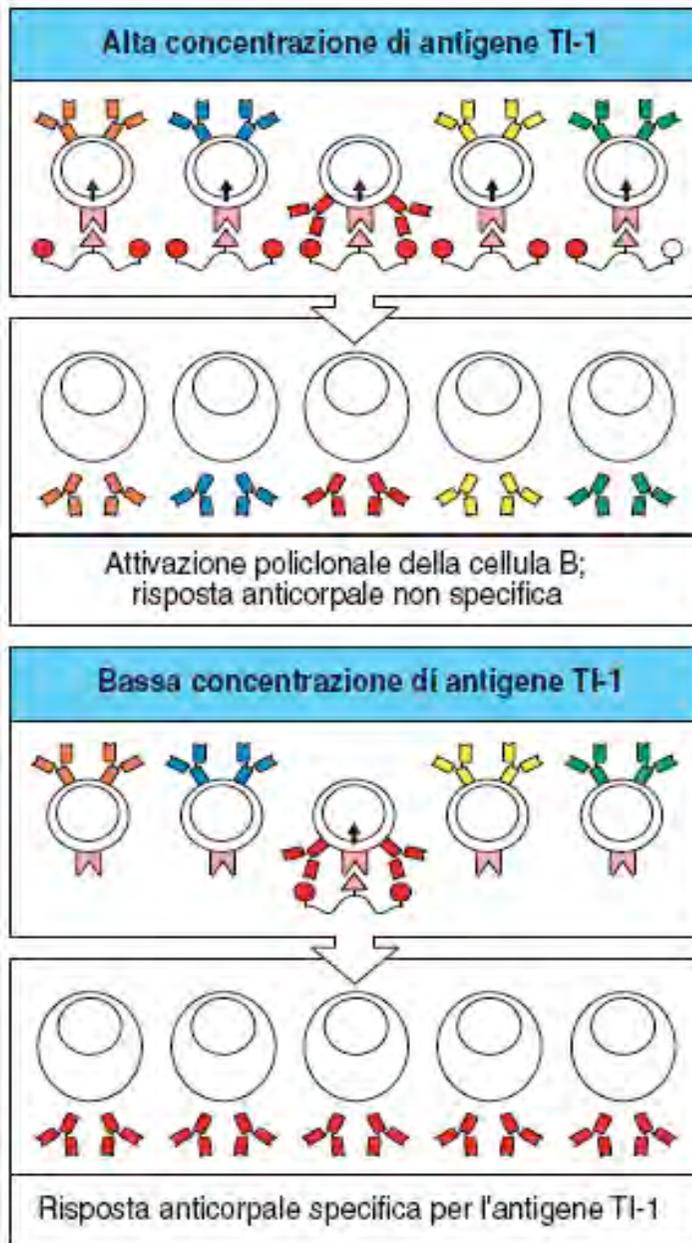
Proprietà degli antigeni TD e TI

	Antigene timo-dipendente	Antigene timo-indipendente
Natura chimica	<p>Proteine</p> 	<p>Antigeni polimerici: in particolare polisaccaridi ma anche glicolipidi e acidi nucleici</p> 
Caratteristiche della risposta anticorpale		
Scambio isotipico	<p>Si</p> 	<p>Assente o scarso (forse alcune IgG)</p> 
Maturazione dell'affinità	Si	No
Risposta secondaria (linfociti B di memoria)	Si	Solo con alcuni antigeni (ad es., polisaccaridi)

2 tipi di antigeni Timo- Indipendenti (TI)

- TI-1: lipopolisaccaride (LPS)
- TI-2: polisucrosio, polisaccaride della capsula batterica

TI-1: capacità intrinseca di attivare le cellule B



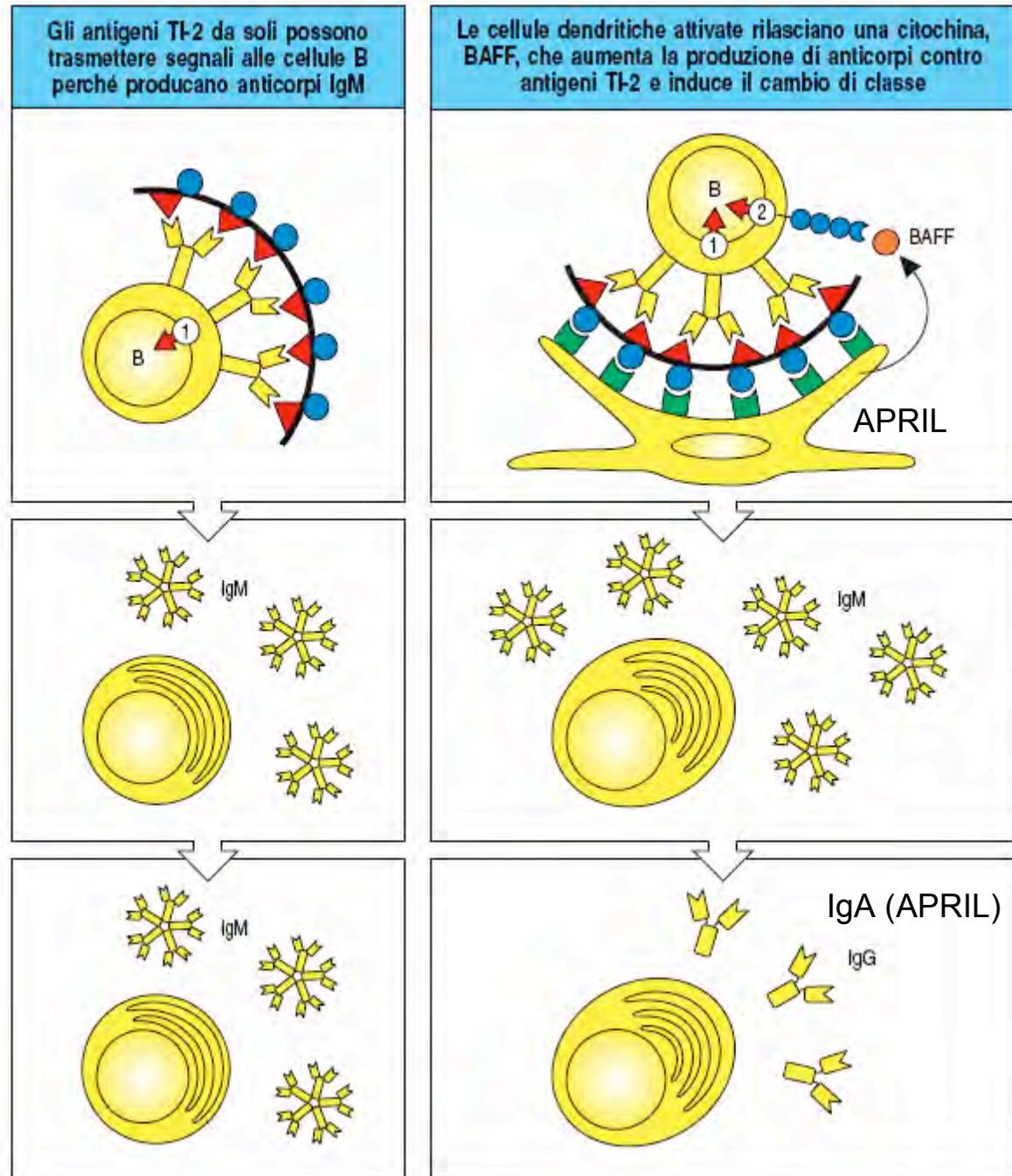
Esempio:
lipopolisaccaride (LPS) =
mitogeno per le cellule B
immature e mature

Concentrazioni elevate
antigeni TI-1 =
proliferazione e
maturazione delle cellule B
senza restrizione per la
specificità antigenica =
attivazione policlonale

TI-2 attivano le cellule B mature

Esempio :
polisaccaridi della capsula batterica con strutture ripetute:
Haemophilus influenzae tipo b

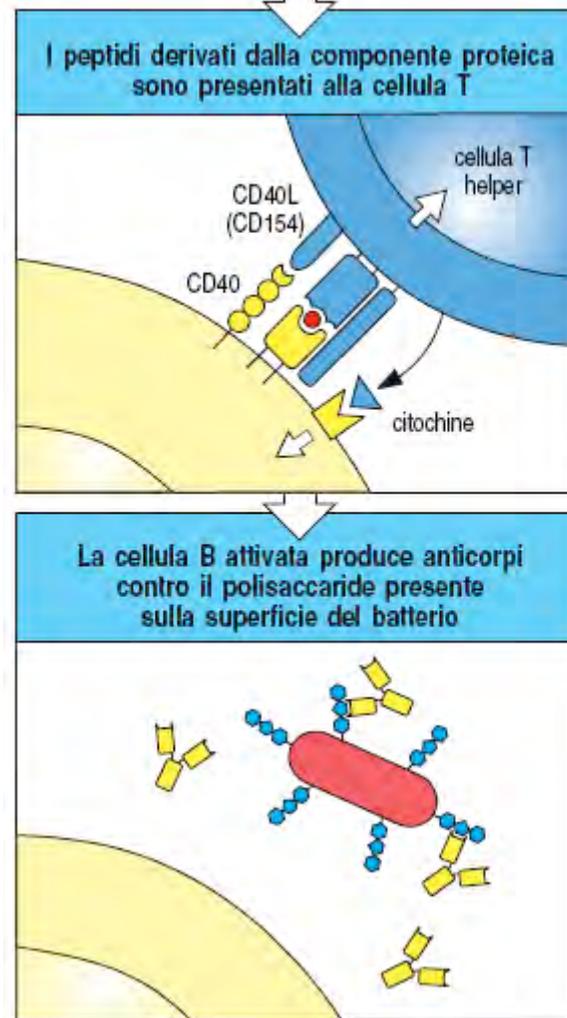
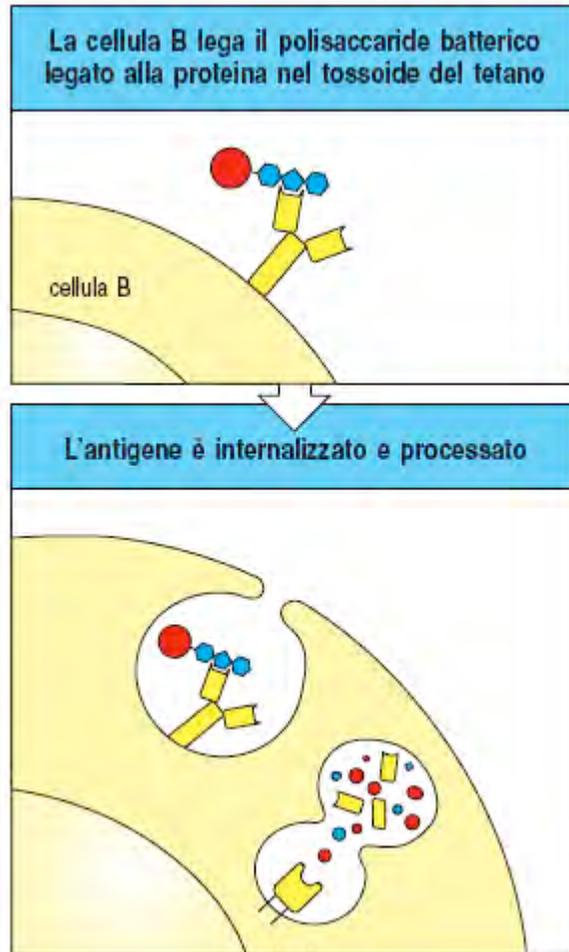
Risposta soprattutto da cellule B1 (B CD5+) e B della zona marginale



Differenze tra TD, TI-1 e TI-2

	Antigene TD	Antigene TI-1	Antigene TI-2
Risposta anticorpale nei lattanti	Sì	Sì	No
Produzione di anticorpi in soggetti con agenesia timica congenita	No	Sì	Sì
Risposta anticorpale in assenza di tutte le cellule T	No	Sì	No
Cellule T primarie	Sì	No	No
Attivazione policlonale delle cellule B	No	Sì	No
Necessità di epitopi ripetuti	No	No	Sì
Esempi di antigeni	Tossina difterica Emoagglutinina virale Estratto proteico purificato (PPD) del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lipopolisaccaride batterico <i>Brucella abortus</i>	Polisaccaride del pneumococco Flagellina polimerizzata della salmonella Destrano Ficoll (polisucroso) coniugato con apteni

Vaccino per *Haemophilus influenzae* tipo b



Immunità umorale indotta dai vaccini

Tabella 14-2. Immunità umorale indotta dai vaccini

Malattia infettiva	Vaccino	Meccanismi dell'immunità protettiva
Poliomielite	Virus della poliomielite attenuato somministrato per os	Neutralizzazione del virus da parte delle IgA delle mucose
Tetano, difterite	Tossoidi	Neutralizzazione della tossina da parte delle IgG circolanti
Epatite A o B	Proteine ricombinanti dell'envelope virale	Neutralizzazione del virus da parte delle IgG circolanti
Polmonite pneumococcica, <i>Haemophilus</i>	Vaccini coniugati composti dai polisaccaridi della capsula batterica e proteine	Opsonizzazione e fagocitosi mediata dalle IgM e IgG, direttamente o in seguito all'attivazione del complemento

Sabin: OPV, virus vivo ed attenuato

Dal 2002: Salk, IPV, virus inattivato

Tabella 15-6. Approcci vaccinali

Tipo di vaccino	Esempi
Batteri vivi attenuati o uccisi	BCG, colera
Virus vivi attenuati	Poliomielite, rabbia
Vaccini a subunità (antigene purificati)	Tossoido tetanico, tossoido difterico
Vaccini coniugati	<i>Haemophilus influenzae</i> , pneumococco
Vaccini sintetici	Epatite (proteine ricombinanti)
Vettori virali	Sperimentazione clinica con antigeni dell'HIV nel vettore del vaiolo del canarino
Vaccini a DNA	Studi clinici in corso per molte infezioni

BCG, bacillo di Calmette-Guérin;
HIV, virus dell'immunodeficienza umana.