

Caratteristiche generali delle risposte immunitarie

IMMUNITÀ INNATA E ADATTATIVA, 2

IMMUNITÀ INNATA, 3

IMMUNITÀ ADATTATIVA, 4

Caratteristiche salienti delle risposte immunitarie adattative, 4

Caratteristiche dell'immunità umorale e cellulare, 6

Risposte dell'immunità adattativa, 8

Immunità umorale, 10

Immunità cellulare, 10

RIEPILOGO, 11

Il termine **immunità** deriva dal latino *immunitas*, che si riferisce alla protezione dalla perseguibilità legale di cui godevano i senatori romani in carica. Storicamente, immunità significa protezione dalla malattia e, più specificamente, dalla malattia infettiva. Le cellule e le molecole responsabili dell'immunità costituiscono il **sistema immunitario** e la loro risposta coordinata verso le sostanze estranee è definita **risposta immunitaria**.

La funzione fisiologica del sistema immunitario è la difesa da agenti infettivi. Possono tuttavia suscitare una risposta immunitaria anche sostanze di natura non infettiva o prodotte da cellule danneggiate o trasformate (tumorali). Inoltre, i meccanismi che normalmente proteggono dalle infezioni ed eliminano le sostanze estranee possono, in alcune circostanze, danneggiare i tessuti ed essere causa di malattia. Quindi, per dare una definizione più completa di immunità si potrebbe dire che è la risposta a componenti microbiche e a macromolecole, come proteine e polisaccaridi, indipendentemente dalle conseguenze fisiologiche o patologiche di tale risposta. In alcune situazioni, anche le molecole self possono attivare risposte immunitarie (le cosiddette risposte autoimmuni). L'immunologia è lo studio delle risposte immunitarie nell'accezione più ampia e degli eventi cellulari e molecolari che si verificano quando un organismo incontra microbi e altre macromolecole estranee.

Gli storici sovente accreditano Tucide, nell'Atene del V secolo a.C., come il primo a menzionare l'immunità verso un'infezione, da lui chiamata "peste" (ma che verosimil-

mente non era la peste bubbonica conosciuta oggi). Probabilmente, il concetto di immunità esiste da molto prima, come suggerito dall'antica usanza cinese di rendere i bambini resistenti al vaiolo facendo loro inalare talco ottenuto da lesioni cutanee di pazienti guariti dalla malattia. L'immunologia, nella sua forma moderna, è una scienza sperimentale, in cui l'interpretazione dei fenomeni si basa su osservazioni sperimentali e sulle conclusioni scaturite da esse. L'evoluzione dell'immunologia in disciplina sperimentale è dipesa dalla nostra capacità di manipolare le funzioni del sistema immunitario in condizioni controllate.

Storicamente, il primo chiaro esempio di tale manipolazione, che rimane fra i più affascinanti mai registrati, fu il successo di Edward Jenner nella vaccinazione contro il vaiolo. Jenner, un medico inglese, notò che nelle aree rurali le mungitrici guarite dal vaiolo bovino non contraevano la ben più grave forma di vaiolo umano. Sulla base di questa osservazione, egli iniettò materiale estratto da una pustola di vaiolo bovino nel braccio di un ragazzo di 8 anni. Quando, in seguito, questo ragazzo fu intenzionalmente inoculato con il vaiolo, la malattia non si sviluppò. Il fondamentale trattato di Jenner sulla **vaccinazione** (dal latino *vaccinus*) fu pubblicato nel 1798. Le basi delle malattie infettive e della vaccinazione furono ulteriormente chiarite dal lavoro di Louis Pasteur e Robert Koch cento anni più tardi. Questi progressi hanno portato al diffuso utilizzo dei vaccini come metodo per generare una protezione immunitaria nei confronti delle infezioni e tutt'oggi i vaccini costituiscono la strategia più efficace per prevenire le infezioni (Tab. 1.1). Un'eloquente testimonianza dell'importanza dell'immunologia è stato l'annuncio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dato nel 1980, che il vaiolo era la prima malattia eradicata in tutto il mondo grazie a un programma di vaccinazione. L'importanza del sistema immunitario è stata drammaticamente e tragicamente evidenziata dall'epidemia di AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita), causata dall'HIV (virus dell'immunodeficienza umana), manifestatasi negli anni '80, e dalla pandemia COVID-19, causata dal coronavirus SARS-CoV-2, nel 2019. Entrambe hanno causato un'elevata morbilità e mortalità e con un impatto devastante sulla società. Lo sviluppo di vaccini efficaci per entrambe le malattie è oggi una priorità assoluta.

TABELLA 1.1 Efficacia della vaccinazione per alcune comuni malattie infettive

Patologia	Numero massimo di casi (anno)	Numero di casi nel 2018	Variatione percentuale
Difterite	206.939 (1921)	1	-99,99
Morbillo	894.134 (1941)	375	-99,95
Parotite	152.209 (1968)	2.515	-95,82
Pertosse	265.269 (1934)	15.609	-94,11
Poliomielite (paralitica)	21.269 (1952)	0	-100,0
Rosolia	57.686 (1969)	4	-99,99
Tetano	1.560 (1923)	23	-98,52
Infezione da <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	~20.000 (1984)	38	-99,83
Epatite B	26.611 (1985)	3.322	-87,51

La tabella illustra l'impressionante diminuzione negli Stati Uniti dell'incidenza di alcune malattie infettive per le quali sono stati sviluppati vaccini efficaci. (Adattata da: Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC. Immunization. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995; and *Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: 2018 Annual Tables*.)

A partire dagli anni Sessanta del secolo scorso, vi è stato un notevole incremento della conoscenza del sistema immunitario e delle sue funzioni. I progressi nelle tecniche di coltura cellulare (inclusa la produzione di anticorpi monoclonali), l'immunochimica, la tecnologia del DNA ricombinante, le nuove tecnologie di sequenziamento del DNA, la cristallografia a raggi X e la produzione di animali geneticamente modificati (in particolare topi transgenici e topi knockout) hanno trasformato l'immunologia da una scienza in gran parte descrittiva a una scienza che spiega i diversi fenomeni immunitari con parametri strutturali e biochimici. Le principali conquiste dell'immunologia si registrano a partire dagli anni Novanta del secolo scorso, con lo sviluppo di terapie che colpiscono in modo selettivo le diverse componenti del sistema immunitario. Tali approcci derivano dai progressi della ricerca di base e hanno permesso di controllare in modo estremamente efficace sia le malattie infiammatorie sia i tumori.

In questo capitolo saranno illustrate le caratteristiche generali delle risposte immunitarie e verranno introdotti i concetti fondamentali della moderna immunologia che verranno richiamati in tutto il testo.

IMMUNITÀ INNATA E ADATTATIVA

La difesa nei confronti dei microbi si basa sull'azione coordinata di due diversi tipi di risposte chiamate **immunità innata** e **immunità adattativa** (Fig. 1.1 e Tab. 1.2). L'**immunità innata** (definita anche immunità naturale o nativa) è cruciale nelle primissime fasi delle infezioni, prima cioè dell'instaurarsi delle risposte dell'immunità adattativa. L'immunità innata si basa su meccanismi che sono già attivi prima dell'infezione (da cui il termine innata), in grado di reagire rapidamente all'infezione microbica.

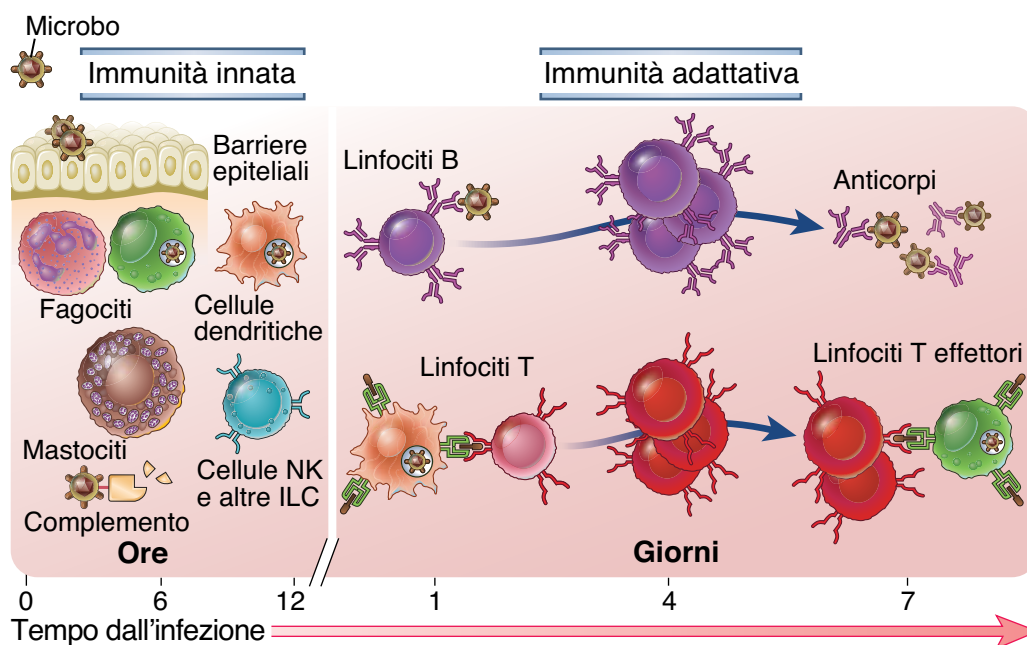


FIGURA 1.1 Immunità innata e adattativa. I meccanismi dell'immunità innata forniscono le difese iniziali contro le infezioni. Le risposte adattative si sviluppano successivamente e richiedono l'attivazione dei linfociti. La cinetica delle risposte innate e adattative è rappresentata in modo approssimativo e può variare a seconda del tipo di infezione. Solo alcuni tipi cellulari sono mostrati. ILC (*Innate Lymphoid Cell*, cellula linfoide innata; NK, (cellula) natural killer).

TABELLA 1.2 Aspetti dell'immunità innata e adattativa

	Innata	Adattativa
Caratteristiche		
Specificità	Per molecole condivise da microbi di uno stesso tipo e molecole prodotte da cellule danneggiate dell'ospite	Per specifici antigeni microbici e non microbici
Diversificazione	Bassa; recettori codificati da singoli geni (linea germinativa)	Molto alta; i numerosi recettori per l'antigene originano da geni che vanno incontro a ricombinazione somatica
Memoria	Limitata	Sì
Mancanza di reattività al self	Sì	Sì
Componenti		
Barriere cellulari e chimiche	Cute, epiteli delle mucose; sostanze antimicrobiche	Linfociti intraepiteliali; anticorpi secreti a livello delle superfici epiteliali
Proteine ematiche	Complemento, diversi tipi di lectine	Anticorpi
Cellule	Fagociti (macrofagi, neutrofilii), cellule dendritiche, cellule natural killer, mastociti, cellule linfoidi innate	Linfociti

Molti dei componenti dell'immunità innata svolgono anche funzioni importanti nelle risposte immunitarie adattative, come discuteremo nei capitoli successivi.

Oltre all'immunità innata esistono altre risposte che aumentano in ampiezza e capacità difensiva a ogni successiva esposizione a un particolare agente infettivo. Questa forma di immunità (detta anche immunità **specifica** o **acquisita**) viene definita **adattativa**, poiché si sviluppa e si adatta in risposta all'infezione stessa. L'immunità adattativa è in grado di riconoscere e rispondere a un elevato numero di sostanze, microbiche e non, definite **antigeni**. Sebbene molti patogeni si siano evoluti per resistere alle risposte dell'immunità innata, le risposte adattative più forti e specializzate sono in grado di eradicare molte di queste infezioni. L'immunità innata e adattativa costituiscono due strategie strettamente interconnesse. Le risposte innate ai microbi forniscono, infatti, segnali precoci di pericolo che stimolano le risposte adattative. D'altro canto, le risposte adattative spesso funzionano attraverso il potenziamento dell'immunità innata, rendendola più efficace nella sua azione antimicrobica.

Il sistema immunitario si attiva per eliminare gli antigeni estranei (non self), riuscendo normalmente a discriminare e a non attivarsi di fronte agli antigeni e ai tessuti dell'ospite (self). La capacità di discriminare le cellule sane è garantita da diversi meccanismi propri dell'immunità innata e specifica.

I meccanismi di difesa nei confronti dei microbi sono presenti in tutti gli organismi multicellulari. I più antichi dal punto di vista filogenetico sono quelli relativi all'immunità innata, che sono presenti anche nelle piante e negli insetti. Circa 500 milioni di anni fa, pesci privi di apparato mandibolare (ostracodermi), come le lamprede e le mixine, svilupparono un peculiare sistema immunitario il quale comprende anche cellule che funzionano in modo simile ai linfociti presenti nelle specie più evolute, rispondendo persino all'immunizzazione. In questi casi, i recettori per l'antigene sono costituiti da proteine caratterizzate da una variabilità limitata, capaci di riconoscere diversi tipi di an-

tigeni, pur essendo profondamente diversi dagli anticorpi o dai recettori dei linfociti T, apparsi solo successivamente nell'evoluzione, e caratterizzati da una elevata variabilità. La specializzazione dei meccanismi di difesa che caratterizzano l'immunità adattativa è esclusiva dei vertebrati. La maggior parte dei componenti dell'immunità adattativa, tra cui i linfociti con i loro recettori altamente diversificati, gli anticorpi e i tessuti linfoidi specializzati, si sono evoluti nei vertebrati dotati di apparato mandibolare (per esempio gli squali) nell'arco di un periodo limitato, circa 360 milioni di anni fa.

IMMUNITÀ INNATA

Il sistema immunitario innato risponde precocemente ai microbi e alle cellule danneggiate in modo essenzialmente identico ogni qual volta fronteggia lo stesso tipo di pericolo. I recettori dell'immunità innata riconoscono strutture che sono condivise da gruppi di microbi senza essere in grado di discriminare in modo sofisticato tra i diversi tipi di microbi. Le principali componenti dell'immunità innata sono: 1) le barriere fisiche e chimiche, quali gli epiteli e i composti antimicrobici da loro prodotte; 2) le cellule fagocitiche (neutrofilii e macrofagi), le cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC), i mastociti, le cellule natural killer (NK) e altre cellule definite cellule linfoidi innate; 3) le proteine del sangue, quali le componenti del sistema del complemento e altri mediatori dell'infiammazione. Molte cellule dell'immunità innata, quali le DC, alcuni tipi di macrofagi e i mastociti risiedono nei tessuti dove esercitano la funzione di sentinelle nei confronti delle infezioni microbiche locali. Le risposte innate combattono i microbi attraverso due principali strategie: il reclutamento di cellule del sistema immunitario, quali i fagociti che uccidono i microbi nell'ambito del processo definito **infiammazione**, oppure

bloccando la replicazione virale, direttamente o attraverso l'uccisione delle cellule infettate attraverso meccanismi che non coinvolgono la risposta infiammatoria. Le caratteristiche, i meccanismi e le componenti dell'immunità innata saranno trattati nel Capitolo 4.

IMMUNITÀ ADATTATIVA

Le risposte adattative dipendono dai linfociti e dalle sostanze da loro prodotte. I linfociti esprimono recettori estremamente diversificati, in grado di riconoscere un'ampia varietà di antigeni. Ci sono due principali tipi di linfociti, i **linfociti B** e i **linfociti T**, ognuno responsabile di diversi tipi di risposte. Inizieremo riassumendo le principali caratteristiche delle risposte dell'immunità adattativa e descriveremo successivamente i diversi tipi di risposte adattative.

Caratteristiche salienti delle risposte immunitarie adattative

Le caratteristiche dell'immunità adattativa derivano dalle peculiari funzioni dei linfociti che ne rappresentano le cellule effettrici.

- **Specificità e diversificazione.** Le risposte immunitarie sono specifiche verso porzioni distinte di una singola proteina complessa, di un polisaccaride o di altre macromolecole (Fig. 1.2). Le porzioni degli antigeni, che sono riconosciute dai linfociti in modo specifico, sono chiamate **determinanti** o **epitopi**. Questa raffinata specificità esiste perché i singoli linfociti esprimono recettori di membrana in grado di discriminare le sottili differenze strutturali presenti nei diversi antigeni. Nei

sogetti non immunizzati sono presenti cloni linfocitari dotati di molteplici specificità, capaci di riconoscere e rispondere a diversi tipi di antigeni (Fig. 1.3). Questo aspetto fondamentale, che prende il nome di **selezione clonale**, fu inizialmente enunciato da Macfarlane Burnet nel 1957 come un'ipotesi per spiegare la capacità del sistema immunitario di rispondere a un così elevato numero di antigeni diversi. Questa ipotesi, che oggi è stata formalmente dimostrata, postula che l'immunità adattativa sia costituita da cloni di linfociti, specifici per diversi tipi di antigeni, che si sviluppano prima e indipendentemente dall'effettivo incontro con l'antigene. La presenza di uno specifico antigene attiva (seleziona) le cellule che sono specifiche per l'antigene stesso, portando a una risposta immunitaria specifica. I linfociti di un individuo possiedono la capacità di riconoscere un enorme numero di antigeni, definito repertorio linfocitario. Si calcola che il sistema immunitario sia in grado di discriminare tra 10^7 e 10^9 determinanti antigenici. Questa proprietà del repertorio linfocitario è definita **diversificazione** ed è il risultato della variabilità dei siti di legame dei recettori con l'antigene. In altre parole, vi sono molti cloni di linfociti ognuno dei quali dotato di un recettore caratterizzato da una definita specificità per un antigene; tutti questi cloni costituiscono nel loro insieme il repertorio dei linfociti e delle loro specificità. L'espressione di diversi recettori per l'antigene in diversi cloni linfocitari costituisce la ragione per cui i recettori dei linfociti T e B vengono considerati distribuiti in modo clonale. Nel Capitolo 8 sono discussi i meccanismi molecolari che generano questo repertorio recettoriale. La diversificazione della specificità per l'antigene è funzionale alla difesa dell'ospite da tutti i potenziali agenti patogeni presenti nell'ambiente.

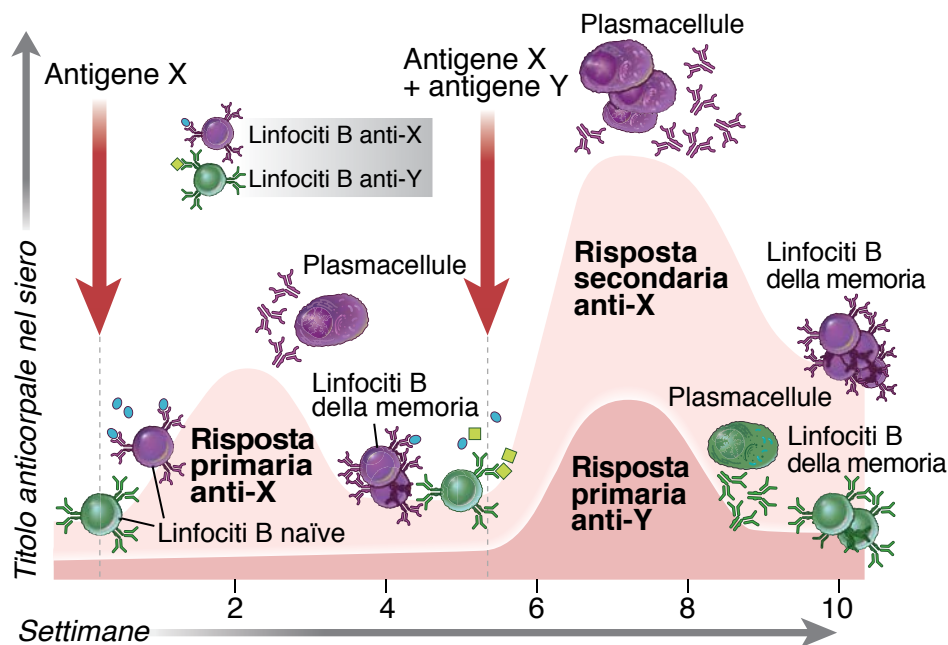


FIGURA 1.2 Specificità, memoria e risoluzione delle risposte immunitarie adattative. Gli antigeni X e Y attivano cloni diversi di linfociti B e inducono la produzione di anticorpi con specificità diversa. La risposta secondaria all'antigene X è più rapida e potente della risposta primaria (memoria). I livelli anticorpali si riducono successivamente a ogni immunizzazione (risoluzione, il processo che mantiene l'omeostasi). Le risposte cellulari dei linfociti T presentano le stesse caratteristiche.

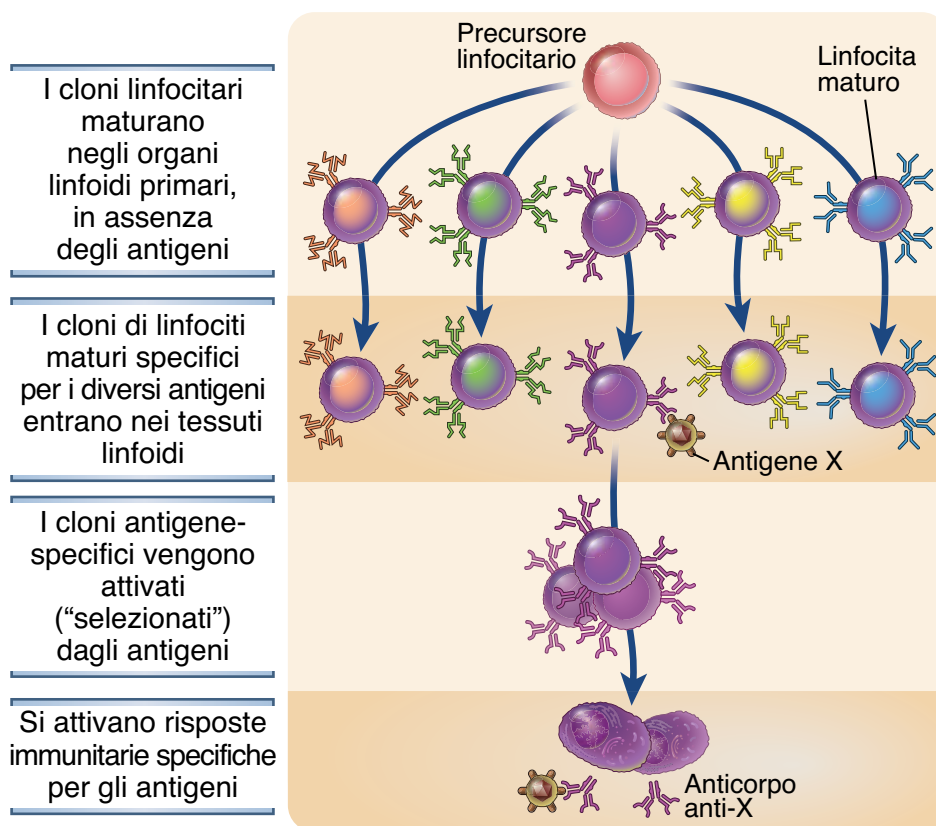


FIGURA 1.3 Selezione clonale. Ogni antigene (X) seleziona un clone linfocitario preesistente e ne induce la proliferazione e differenziazione. La figura mostra soltanto i linfociti B da cui originano cellule effettrici che producono anticorpi; lo stesso principio vale per i linfociti T.

- **Memoria.** L'esposizione del sistema immunitario a un antigene non self aumenta la sua futura capacità a rispondere a quell'antigene. Le risposte alla seconda e alle successive esposizioni allo stesso antigene, chiamate risposte secondarie, sono in genere più rapide, più potenti e spesso qualitativamente diverse dalla risposta primaria (vedi Fig. 1.2). La memoria immunologica si basa sul fatto che a ogni esposizione a un determinato antigene si generano cellule a lunga sopravvivenza specifiche per quel dato antigene. Le risposte secondarie sono generalmente più efficaci di quelle primarie per due principali ragioni. Le *cellule della memoria* si accumulano, diventando quindi più numerose dei linfociti naïve che originariamente avevano risposto a quello specifico antigene. Inoltre, le cellule della memoria si attivano più velocemente ed efficientemente dei linfociti naïve. La memoria permette quindi al sistema immunitario di amplificare la risposta nei confronti di antigeni persistenti che si incontrano con maggiore frequenza nell'ambiente.
- **Mancanza di reattività verso il self (tolleranza verso il self).** Una delle principali proprietà del sistema immunitario di un individuo sano è la capacità di riconoscere gli antigeni estranei all'organismo (non self) ed eliminarli senza reagire pericolosamente agli antigeni propri dell'individuo (self). La non reattività immunologica è definita **tolleranza**. La tolleranza viene preservata grazie a molti meccanismi, come l'eliminazione dei linfociti che esprimono recettori specifici per antigeni self, l'inattivazione dei linfociti autoreattivi e l'azione di cellule con funzione soppressiva. Le alterazioni nell'indu-

zione o nel mantenimento della tolleranza determinano risposte contro gli antigeni self (antigeni autologhi) che possono sfociare in **patologie definite autoimmuni**. La tolleranza al self e la sua importanza sono discusse nel Capitolo 15.

Oltre a queste caratteristiche fondamentali, le risposte dell'immunità adattativa possiedono altre importanti proprietà.

- **Data la capacità dei linfociti e delle altre cellule del sistema immunitario di circolare tra i tessuti, l'immunità adattativa è una risposta sistemica.** Questo significa che una risposta che inizia in uno specifico tessuto si estende poi a tutti i tessuti, anche a quelli più distanti. Questa caratteristica è ovviamente cruciale per l'efficacia della terapia vaccinale, che pur venendo attivata in uno specifico sito sottocutaneo o muscolare, da qui si estende a tutti i tessuti.
- **La risposta immunitaria è regolata da meccanismi di feedback positivo, deputati ad amplificare le reazioni, e da meccanismi che prevengono le risposte inappropriate o patologiche.** I linfociti attivati innescano una serie di reazioni che amplificano l'entità della risposta. Questi meccanismi di feedback positivo sono importanti per permettere ai pochi linfociti dotati della specificità utile di attivarsi e di eradicare l'infezione. In parallelo, vengono anche avviate strategie di controllo preposte a prevenire l'eccessiva attivazione dei linfociti, che potrebbe causare un danno ai tessuti circostanti, e a impedire la risposta nei confronti di antigeni self.

Caratteristiche dell'immunità umorale e cellulare

Ci sono due tipi di risposte immunitarie adattative, l'immunità umorale e quella cellulare che sono mediati da diversi tipi di linfociti dotati di specifiche proprietà funzionali a combattere diversi tipi di microbi (Figg. 1.4 e 1.5). Gli anticorpi, proteine presenti nel sangue e nelle secrezioni mucose, sono prodotti dai **linfociti B** e sono responsabili dell'**immunità umorale**. Gli anticorpi riconoscono gli antigeni microbici, neutralizzano il loro potenziale infettivo e favoriscono la loro eliminazione da parte delle cellule fagocitiche e del sistema del complemento. L'immunità umorale rappresenta il principale meccanismo di difesa nei confronti dei microbi extracellulari e delle loro tossine (per esempio nel lume del tratto gastrointestinale, respiratorio e in circolo).

L'**immunità cellulare**, anche definita **immunità cellulo-mediata**, si basa sull'azione dei **linfociti T**. Diversi tipi di microbi sopravvivono all'interno delle cellule dopo che sono stati fagocitati e in particolare alcuni di questi, principalmente i virus, infettano e si replicano all'interno delle cellule dell'ospite. In tutte queste condizioni, i microbi non vengono in contatto con gli anticorpi. La difesa nei confronti di questo tipo di infezioni dipende dall'immunità cellulare che promuove l'uccisione dei microbi catturati dai fagociti e l'uccisione delle cellule infettate che costituiscono una sorgente di infezione.

I linfociti sono presenti in diverse classi che possono essere distinte in base all'espressione di specifiche proteine di membrana, molte delle quali vengono identificate mediante la nomenclatura "CD" (Cluster di Differenziazione). Spesso, queste molecole sono anche coinvolte in specifiche funzioni dei linfociti. Inizieremo a presentare alcune di queste molecole nel Capitolo 2 per discuterle ulteriormente nei capitoli successivi. Un riassunto delle molecole "CD" menzionate nel libro è fornito nell'Appendice I.

La protezione immunitaria nei confronti di un microbo può derivare direttamente dalla risposta dell'ospite o può essere ottenuta mediante il trasferimento di anticorpi specifici per un determinato microbo (Fig. 1.6). L'immunità che deriva dall'esposizione a un antigene è detta **immunità attiva** poiché l'individuo immunizzato ha un ruolo attivo nella risposta all'antigene. Individui e linfociti che non hanno incontrato un particolare antigene sono definiti *naïve*. I soggetti che hanno risposto a un antigene e sono protetti dalla successiva esposizione allo stesso microbo sono definiti *immuni*.

L'immunità può anche essere conferita a un individuo mediante la somministrazione di anticorpi prelevati da un individuo immune a uno che non ha mai incontrato l'antigene (vedi Fig. 1.6). Il ricevente diventa immune a quel particolare antigene senza mai essere stato esposto o avere risposto a esso. Pertanto, questa forma di immunità viene definita **immunità passiva**. Un importante esem-

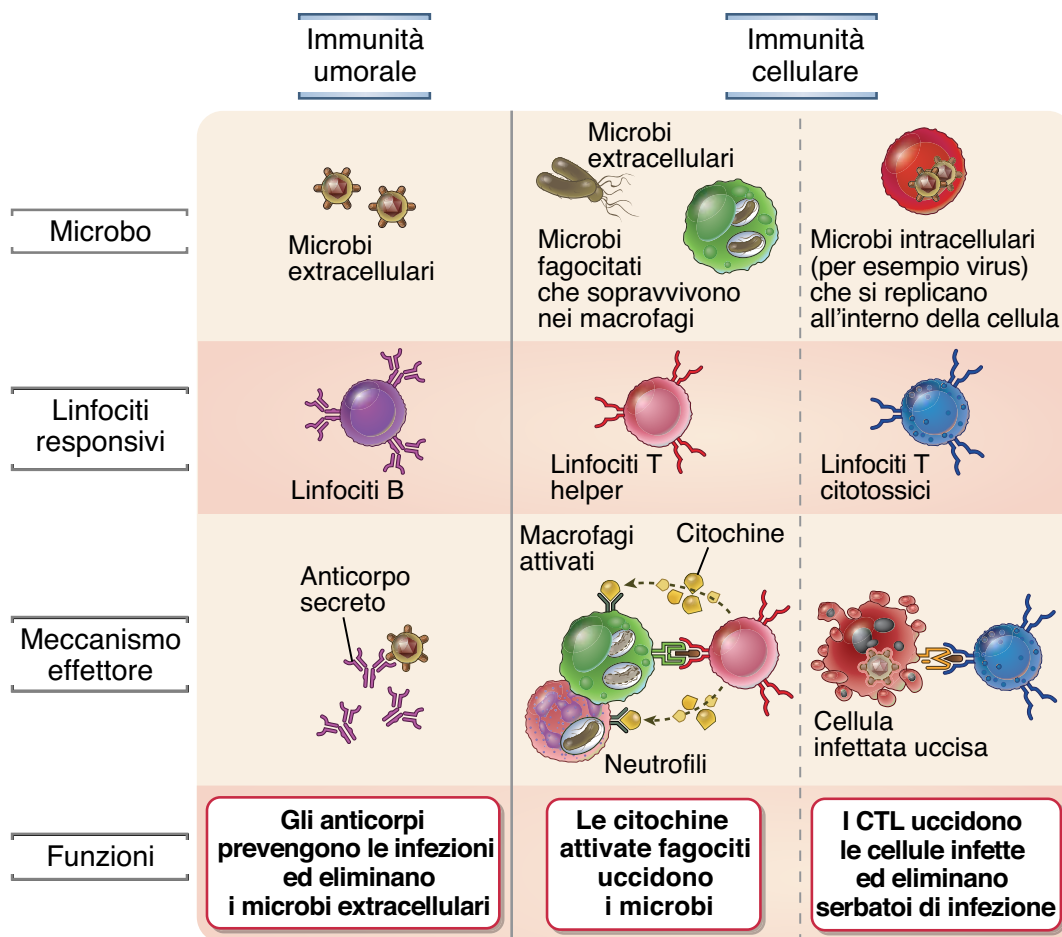


FIGURA 1.4 Tipi di immunità adattativa. Nell'immunità umorale, i linfociti B secernono anticorpi che prevengono le infezioni ed eliminano i microbi extracellulari. Nell'immunità cellulare, i linfociti T helper attivano i macrofagi e i neutrofili a uccidere i microbi fagocitati o, in alternativa, i linfociti T citotossici uccidono direttamente le cellule infettate.

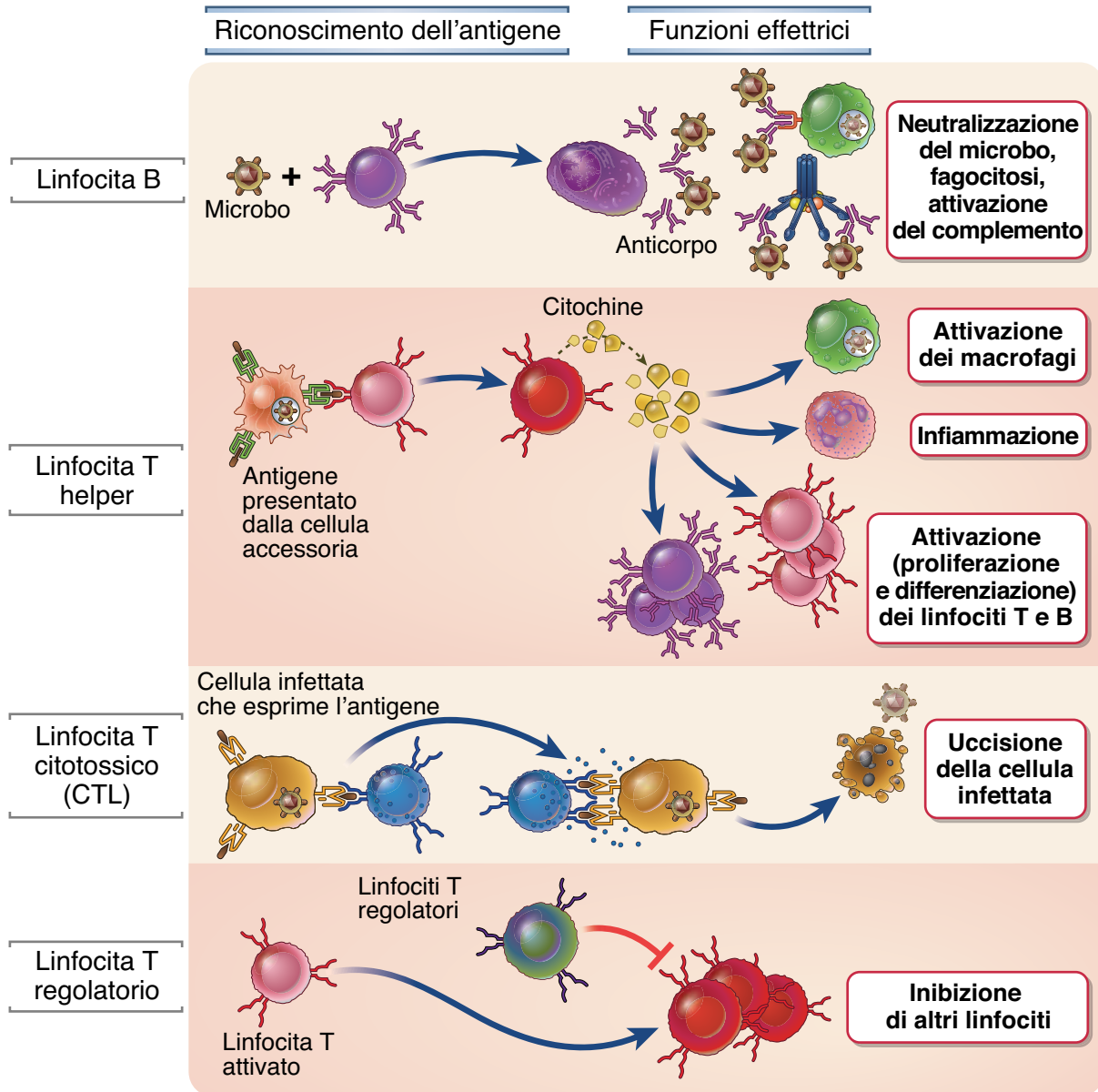


FIGURA 1.5 Classi di linfociti. I linfociti B riconoscono molti tipi diversi di antigeni contro cui producono anticorpi. I linfociti T helper riconoscono gli antigeni presentati sulla superficie delle APC e rispondono producendo citochine che stimolano i meccanismi dell'immunità e dell'infiammazione. I linfociti T citotossici uccidono le cellule infettate in seguito al riconoscimento degli antigeni presenti sulla loro superficie. I linfociti T regolatori inibiscono le risposte immunitarie (per esempio, verso gli antigeni self).

pio fisiologico di immunità passiva è rappresentato dal passaggio al feto, attraverso la placenta, degli anticorpi materni. Questo permette al neonato di fronteggiare le infezioni nei mesi successivi alla nascita, durante il periodo necessario ad acquisire la capacità di produrre lui stesso anticorpi. L'immunità passiva costituisce anche un utile strumento terapeutico quando è necessario attivare rapidamente la resistenza verso un microbo senza dovere aspettare lo sviluppo dell'immunità attiva. L'immunizzazione passiva verso tossine potenzialmente letali, ottenuta mediante la somministrazione di anticorpi generati in animali o individui immunizzati costituisce un intervento di prima linea nelle infezioni da rabbia e per i morsi di serpente. Inoltre, i pazienti con immunodeficienze vengono immunizzati passivamente mediante la somministrazione di anticorpi ottenuti da donatori sani.

La prima dimostrazione dell'esistenza dell'immunità umorale fu fornita da Emil von Behring e da Shibasaburo Kitasato nel 1890 praticando un intervento di immunizzazione passiva. Questi ricercatori dimostrarono che era possibile rendere animali naïve immuni con una forma attenuata della tossina difterica. I componenti attivi del siero furono chiamati antitossine perché neutralizzavano gli effetti patologici della tossina difterica. Questo risultato portò all'utilizzo di antitossine per il trattamento dell'infezione difterica, sino a quel momento letale, e la sua importanza fu riconosciuta attraverso l'assegnazione del primo premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a von Behring. Alla fine del 1800, Paul Ehrlich teorizzò che le cellule del sistema immunitario usassero dei recettori, che lui chiamò catene laterali, per riconoscere tossine microbiche, e che questi recettori fossero poi secreti per combattere i microbi. Fu Ehrlich che

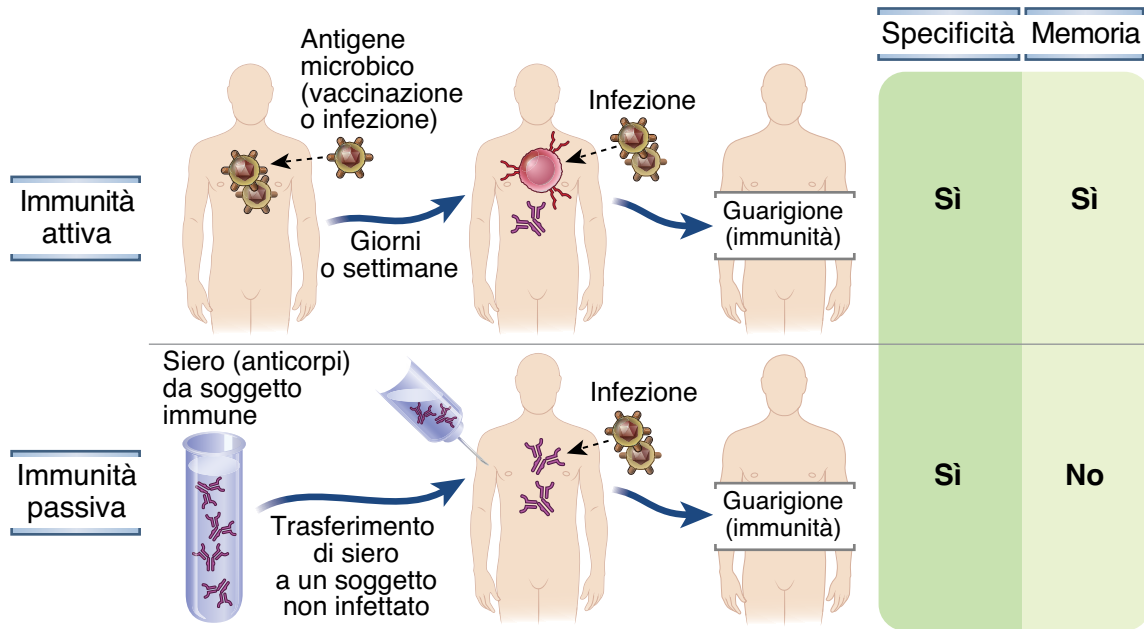


FIGURA 1.6 Immunità attiva e passiva. L'immunità attiva a un microbo o a un antigene microbico deriva dalla risposta dell'ospite, mentre l'immunità passiva è la conseguenza del trasferimento di anticorpi o di linfociti T specifici per il microbo. Entrambe le forme di immunità forniscono resistenza alle infezioni e sono specifiche per gli antigeni microbici, ma solo le risposte immunitarie attive generano memoria immunologica. Nell'uomo, il trasferimento passivo di anticorpi a scopo terapeutico, ma non di linfociti, si esegue di routine e ha luogo durante la gravidanza (dalla madre al feto). Inoltre, l'iniezione di anticorpi è usata terapeuticamente per conferire rapidamente un'immunità protettiva passiva contro le tossine letali. I linfociti possono essere trasferiti solo tra animali geneticamente identici; negli esseri umani, i linfociti di un altro individuo sarebbero riconosciuti come estranei e rigettati.

introdusse il termine *anticorpo* (dal tedesco *Antikörper*) per definire le proteine presenti nel siero in grado di legarsi a sostanze estranee, quali le tossine. Infine, le sostanze in grado di indurre la formazione di anticorpi vennero definite *antigeni*. La definizione moderna di antigeni include molecole che legano i recettori specifici dei linfociti, indipendentemente dalla loro capacità di stimolare il sistema immunitario. In base a queste definizioni, le sostanze che stimolano le risposte immunologiche sono definite *immunogene*, anche se questo termine viene spesso sostituito con il termine *antigene*. Le caratteristiche degli anticorpi e degli antigeni saranno descritte nel Capitolo 5. I concetti sviluppati da Ehrlich rappresentarono un'eccezionale intuizione dei meccanismi di specificità dell'immunità adattativa. Questi studi permisero di formulare con precisione la teoria dell'immunità umorale, secondo la quale la difesa nei confronti delle infezioni è dovuta a sostanze presenti nei fluidi biologici (gli umori).

Elie Metchnikoff fu il fautore della teoria dell'immunità cellulare, che sostiene la centralità del ruolo svolto dalle cellule nella risposta immunitaria dell'ospite. La sua descrizione dei fagociti che circondano una spina infissa in una larva di stella di mare semitrasparente, pubblicata nel 1883, fu forse la prima evidenza sperimentale che le cellule rispondono agli invasori. Erlich e Metchnikoff condivisero il premio Nobel nel 1908, un riconoscimento dei loro contributi per la definizione di questi due principi fondamentali dell'immunologia. All'inizio del Novecento, Sir Almroth Wright osservò che fattori presenti nel siero immune rivestivano il batterio e ne potenziavano la fagocitosi, processo oggi noto come **opsonizzazione**. Questa osservazione supportò la convinzione che gli anticorpi preparino i microbi all'ingestione da parte dei fagociti. Questi primi fautori dell'immunità cellulare non furono tuttavia in grado di dimostrare che le cellule sono effettivamente responsa-

bili dell'immunità specifica nei confronti dei microbi. L'importanza dell'immunità cellulare venne definitivamente dimostrata negli anni '50 del secolo scorso, con la dimostrazione che la resistenza al batterio intracellulare, *Listeria monocytogenes*, poteva essere conferita ad animali naïve mediante il trasferimento di cellule ma non di siero. Oggi sappiamo che la specificità dell'immunità cellulare è dovuta ai linfociti T che spesso agiscono in concerto con altre cellule, quali per esempio i fagociti, per eliminare i microbi.

In ambito clinico, l'immunità a un microbo viene indirettamente misurata sia dosando i prodotti delle risposte immunitarie (come gli anticorpi specifici per determinati antigeni) sia misurando la reazione alla somministrazione di sostanze purificate da microbi. Tale reazione è presente solo negli individui che hanno precedentemente incontrato l'antigene e riflette la presenza della memoria per quell'antigene. La risposta rappresenta un segno che questi soggetti sono stati precedentemente "*sensibilizzati*" verso l'antigene e quindi sono *immuni*. La reazione a un antigene microbico implica che i soggetti sensibilizzati siano in grado di scatenare una risposta immunitaria protettiva verso il microbo.

Risposte dell'immunità adattativa

Le risposte adattative si sviluppano attraverso una serie di eventi successivi che iniziano con la cattura dell'antigene e proseguono fino all'attivazione dei linfociti specifici (Fig. 1.7).

La maggior parte dei microbi e degli antigeni penetra attraverso le barriere epiteliali per localizzarsi nei tessuti. Le risposte dell'immunità adattativa originano negli organi linfoidi secondari (o periferici). L'attivazione delle risposte adattative necessita che gli antigeni siano catturati e

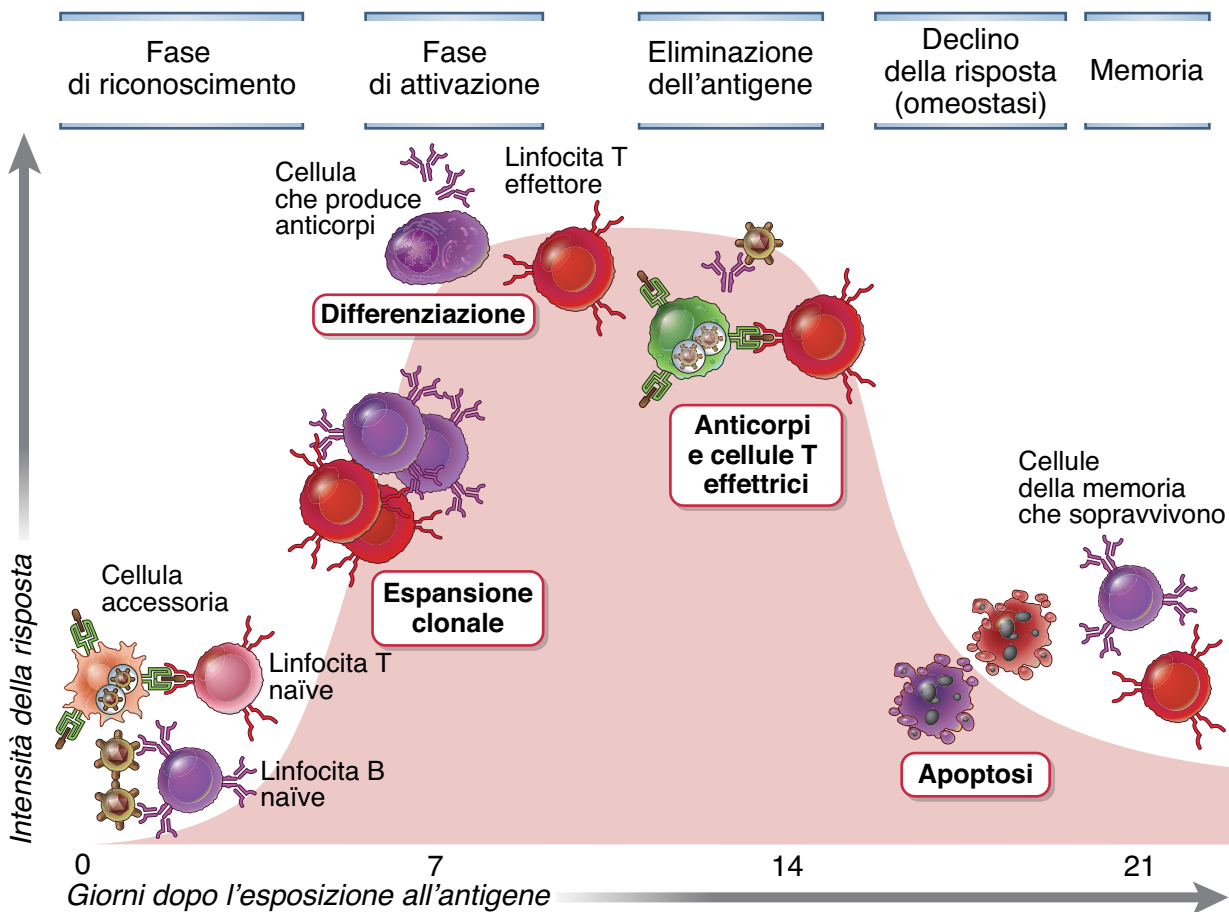


FIGURA 1.7 Cinetica delle risposte immunitarie adattative. La risposta immunitaria adattativa consiste in fasi distinte, quali il riconoscimento dell'antigene, l'attivazione dei linfociti e l'eliminazione dell'antigene (fase effettrice). La risposta si esaurisce poiché i linfociti stimolati dall'antigene muoiono per apoptosi (ripristinando le condizioni omeostatiche), mentre le cellule che sopravvivono sono responsabili della memoria immunologica. La durata di ciascuna fase può variare nell'ambito delle diverse risposte. L'asse delle ordinate rappresenta una misura arbitraria dell'entità della risposta. Questi principi si applicano sia all'immunità umorale (mediata dai linfociti B) sia a quella cellulare (mediata dai linfociti T).

“presentati” ai linfociti specifici. Le cellule che svolgono questo ruolo sono chiamate **cellule accessorie** o **cellule che presentano l'antigene** (*Antigen-Presenting Cell, APC*). Le APC più specializzate in questa funzione sono le **cellule dendritiche** (DC), che catturano antigeni microbici presenti nell'ambiente circostante. Gli antigeni vengono quindi portati agli organi linfoidi e presentati ai linfociti T naïve per dare inizio alla risposta immunitaria cellulare e umorale. Nei diversi momenti della risposta immunitaria anche altri tipi di cellule possono funzionare come APC. Le funzioni delle APC sono descritte nel Capitolo 6.

I **linfociti naïve** esprimono i recettori per l'antigene ma non hanno ancora risposto all'antigene. L'attivazione di questi linfociti da parte dell'antigene determina la loro proliferazione, con il conseguente aumento del numero di cellule che compongono il clone specifico per un determinato antigene, un processo chiamato **espansione clonale**. A questo segue la differenziazione delle cellule attivate in **cellule effettrici**, cioè in grado di eliminare l'antigene, e in cellule della memoria che sopravvivono per lunghi periodi e sono responsabili di potenti risposte nel caso di incontri successivi con il medesimo antigene. L'eliminazione dell'antigene spesso richiede la partecipazione di altre cellule di origine non-linfoide, quali i macrofagi e i neutrofili, spesso an-

ch'esse definite cellule effettrici. L'attivazione e la differenziazione dei linfociti in cellule effettrici in genere richiede diversi giorni. Questo spiega perché le risposte adattative sono lente e sottolinea l'importanza dell'immunità innata nelle fasi iniziali dell'immunità. Quando le risposte adattative hanno eradicato le infezioni, gli stimoli che hanno attivato i linfociti vengono meno e questo determina che la maggior parte delle cellule muoia, un processo associato al declino della risposta. Le cellule della memoria invece sopravvivono per rispondere prontamente in caso di nuova infezione.

Le cellule del sistema immunitario interagiscono tra loro e con altre cellule dell'ospite attraverso proteine secrete chiamate citochine. Tali interazioni sono essenziali sia durante l'inizio che nelle fasi effettrici delle risposte immunitarie innate e adattative. Le **citochine** costituiscono un'ampia classe di proteine secrete che possiedono struttura e funzioni diverse, deputate alla regolazione e al coordinamento di numerose attività delle cellule dell'immunità innata e adattativa. Tutte le cellule del sistema immunitario secernono almeno alcune citochine ed esprimono specifici recettori che trasducono i segnali di attivazione delle citochine. Tra le svariate azioni delle citochine che verranno discusse nei successivi capitoli, ci sono la capacità di promuovere la crescita e la differenziazione delle cellule del sistema immu-

nitario, attivare le funzioni effettrici dei linfociti e dei fagociti che eliminano i microbi (chiamate funzioni effettrici) e guidare il movimento delle cellule dal circolo ematico ai tessuti e all'interno dei tessuti. Le **chemochine** costituiscono un'ampia famiglia di citochine strutturalmente correlate che regolano l'adesione e la migrazione delle cellule. Le citochine sono anche coinvolte nelle malattie immunologiche e alcuni dei farmaci più efficaci sviluppati per il trattamento di queste malattie hanno come bersaglio le citochine. Le funzioni delle citochine verranno esaminate di volta in volta in base al loro coinvolgimento nelle risposte immunitarie. Un elenco di citochine e un breve sintesi delle loro proprietà sono fornite nell'Appendice II.

Immunità umorale

I linfociti B che riconoscono l'antigene proliferano e si differenziano in plasmacellule che secernono classi diverse di anticorpi, ognuna dotata di una diversa funzione. Ogni clone di linfocita B esprime in membrana un recettore per l'antigene che è una forma di membrana di un anticorpo dotato di specificità unica. Molti tipi di antigeni, tra cui proteine, polisaccaridi, lipidi e piccole proteine sono in grado di promuovere una risposta anticorpale. La risposta dei linfociti B agli antigeni proteici richiede l'intervento (*help*) dei linfociti T helper CD4⁺ (che per questa ragione sono detti *helper*). I linfociti B possono rispondere a molti antigeni di origine non proteica in assenza dell'intervento dei linfociti T helper. Ogni plasmacellula secerne anticorpi dotati della medesima specificità di quelli presenti in membrana che sono serviti a riconoscere originariamente l'antigene. I polisaccaridi e i lipidi stimolano principalmente la secrezione di anticorpi che appartengono alla classe (isotipo) delle immunoglobuline M (IgM). Gli antigeni di natura proteica possono invece indurre una singola cellula B a produrre anticorpi di una delle diverse classi, IgG, IgA e IgE, un processo chiamato scambio della classe della catena pesante (o isotipo). Come si vedrà più avanti, ognuna di queste classi anticorpali svolge funzioni diverse. I linfociti T helper stimolano anche la produzione di anticorpi dotati di una maggiore affinità per l'antigene. Questo processo, definito maturazione dell'affinità, migliora la qualità della risposta umorale.

L'immunità umorale combatte i microrganismi attraverso molteplici strategie. Gli anticorpi, legandosi ai microbi, prevengono l'infezione delle cellule dell'ospite, quindi neutralizzano i microbi. Infatti, l'azione neutralizzante degli anticorpi costituisce l'unico meccanismo dell'immunità adattativa che impedisce l'insorgere di un'infezione; questo spiega come mai uno dei principali obiettivi delle vaccinazioni sia di attivare una potente risposta anticorpale neutralizzante. Le IgG rivestono i microrganismi e li rendono facile bersaglio per la fagocitosi poiché le cellule fagocitiche (neutrofilo e macrofagi) esprimono recettori per alcune porzioni delle IgG. Le IgG e le IgM attivano la via del complemento, la quale a sua volta produce componenti in grado di promuovere la fagocitosi e l'eliminazione dei microbi. Le IgA sono secrete a livello delle cellule degli epiteli mucosali per neutralizzare i microbi presenti nel lume dei tessuti mucosi, quali l'albero respiratorio e il tratto gastrointestinale, impedendo che i microbi inalati o ingeriti possano infettare l'ospite. Le IgG materne sono trasportate attivamente attraverso la placenta e proteggono il

neonato in attesa che il suo sistema immunitario raggiunga la maturazione. La maggior parte delle IgG in circolo ha un'emivita pari a circa tre settimane, mentre le altre classi di soli pochi giorni. Le plasmacellule possono migrare nel midollo osseo o nei tessuti mucosi e sopravvivere per anni continuando a produrre bassi livelli di anticorpi. Gli anticorpi prodotti da queste cellule forniscono una protezione immediata nei confronti di successive infezioni da parte dello stesso microbo. Una protezione ancora più efficace è fornita dalle cellule della memoria che si differenziano rapidamente in seguito all'attivazione in plasmacellule.

Immunità cellulare

I linfociti T, le cellule dell'immunità cellulare, riconoscono gli antigeni microbici associati alle cellule. Diversi tipi di linfociti T promuovono l'attività microbica dei fagociti o uccidono le cellule infettate. I linfociti T non producono anticorpi. Il loro recettore per l'antigene è costituito da molecole di membrana diverse dagli anticorpi, ma a loro strutturalmente correlate (vedi Cap. 7). I linfociti T hanno una specificità ristretta, riconoscono infatti solo antigeni peptidici associati ad alcune proteine codificate dai geni del **complesso maggiore di istocompatibilità** (*Major Histocompatibility Complex*, MHC), espresse sulla superficie delle cellule dell'ospite. Ne consegue che i linfociti T riconoscono e rispondono agli antigeni associati alla cellula, ma non a quelli solubili (vedi Cap. 6).

I linfociti T comprendono popolazioni funzionalmente distinte: quelle definite meglio sono i **linfociti T helper** e i **linfociti T citolitici** o **citotossici** (*Cytotoxic T Lymphocytes*, CTL). I linfociti T helper funzionano principalmente tramite la secrezione di citochine e l'espressione di molecole di membrana che attivano altre cellule per uccidere i microrganismi, mentre i CTL producono molecole che uccidono direttamente le cellule infettate. Alcuni linfociti T, chiamati **linfociti T regolatori**, svolgono principalmente il ruolo di inibire le risposte immunitarie. Le proprietà dei linfociti saranno trattate più dettagliatamente nel Capitolo 2 e nei capitoli successivi.

In seguito all'attivazione negli organi linfoidi secondari i linfociti T naïve si differenziano in cellule effettrici che generalmente fuoriescono dagli organi linfoidi per raggiungere i siti di infezione. Quando i linfociti T effettrici incontrano nuovamente cellule infettate svolgono le funzioni effettrici più opportune al fine di eliminare i microrganismi. Alcuni dei linfociti T helper CD4⁺ producono citochine che reclutano altri leucociti e attivano la produzione di sostanze microbicide nei fagociti. Altri linfociti T helper CD4⁺ producono citochine che aiutano i linfociti B a produrre un tipo di anticorpi chiamati IgE, in grado di attivare gli eosinofili, una popolazione leucocitaria responsabile dell'uccisione di elminti che sono di dimensioni troppo grandi per essere fagocitati. Alcuni linfociti T helper CD4⁺ risiedono negli organi linfoidi e utilizzano molecole di membrana e citochine per stimolare i linfociti B a produrre anticorpi altamente efficaci e funzionalmente specializzati.

I CD8⁺ CTL uccidono le cellule che albergano microrganismi intracellulari. Questi patogeni possono essere virus che infettano diversi tipi di cellule o batteri che, pur essendo stati fagocitati dai macrofagi, hanno imparato a fuoriuscire nel citoplasma dalle vescicole fagocitiche (dove sono inaccessibili ai meccanismi citotossici). L'uccisione delle

cellule infettate da parte dei CTL ha lo scopo di eliminare i focolai infettivi. I CTL possono uccidere anche cellule tumorali che esprimono antigeni riconosciuti come non-self.

Nel resto del libro descriveremo in dettaglio il riconoscimento, l'attivazione, la regolazione e le fasi effettrici delle risposte dell'immunità adattativa. I fondamenti introdotti in questo capitolo ci accompagneranno nella lettura dell'intero trattato.

RIEPILOGO

- La protezione immunitaria contro i microbi è inizialmente mediata dalle reazioni dell'immunità innata e successivamente dalle risposte dell'immunità adattativa. L'immunità innata è stimolata da strutture molecolari condivise dai vari gruppi di microbi e da molecole espresse da cellule dell'ospite alterate. L'immunità adattativa è specifica per i differenti antigeni, microbici e non, e viene potenziata da ripetute esposizioni all'antigene (memoria immunologica).
- L'immunità adattativa possiede molte caratteristiche di fondamentale importanza per il suo funzionamento. Tra queste ricordiamo la specificità per l'antigene, un repertorio diversificato in grado di riconoscere un'ampia varietà di antigeni, la memoria nei confronti dell'esposizione all'antigene, e la capacità di discriminare tra antigeni estranei e autologhi.
- L'immunità può instaurarsi come risposta ad antigeni (immunità attiva) o attraverso il trasferimento di anticorpi o cellule effettrici (immunità passiva).
- I linfociti sono le sole cellule in grado di riconoscere un antigene in modo specifico e quindi rappresentano le principali cellule dell'immunità adattativa. Nel suo complesso la popolazione linfocitaria consiste di molti cloni, ognuno dei quali dotato di un recettore con una unica specificità. Le due classi principali di linfociti sono le cellule B e T, che differiscono per il tipo di recettori per l'antigene e per le funzioni.
- La risposta immunitaria adattativa inizia con il riconoscimento di un antigene non self da parte di linfociti specifici. Le cellule che presentano l'antigene catturano antigeni microbici per poi presentarli sulla loro superficie per il riconoscimento da parte dei linfociti. I linfociti rispondono proliferando e differenziandosi in cellule effettrici, la cui funzione è eliminare l'antigene, e in cellule della memoria, che esprimono un'aumentata risposta al successivo incontro con l'antigene. L'eliminazione di un antigene, in genere, coinvolge diversi tipi di cellule effettrici.
- L'immunità umorale si basa sull'azione degli anticorpi secreti dai linfociti B e dalla loro progenie che si è differenziata in plasmacellule, e costituisce il meccanismo di difesa nei confronti dei microbi extracellulari. Gli anticorpi neutralizzano i microbi impedendo loro di infettare l'ospite e promuovono la loro eliminazione da parte dei fagociti e mediante l'attivazione della cascata del complemento.

- L'immunità cellulare è importante per la difesa dai microbi intracellulari. Essa è esercitata dai linfociti T e dai loro prodotti, quali le citochine. I linfociti T helper CD4⁺ aiutano i macrofagi a eliminare i microbi ingeriti e i linfociti B a produrre anticorpi. I linfociti T CD8⁺ citotossici uccidono le cellule che ospitano patogeni intracellulari, eliminando pertanto focolai di infezione.

LETTURE CONSIGLIATE

- *Indica pubblicazioni di interesse storico, che generalmente riportano scoperte successivamente dimostrate essere di fondamentale importanza nella risposta immunitaria. L'importanza di molte di queste scoperte è stata riconosciuta con l'assegnazione del Premio Nobel. La natura della scoperta è riassunta brevemente in ogni riferimento.

Aspetti storici

- *Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci.* 1957;20:67-69. (Una descrizione della teoria della selezione clonale. Burnet ha ricevuto il premio Nobel per i suoi contributi alla comprensione del riconoscimento immunitario di self vs nonself. Vedi <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/burnet/speech/>.)
- Cohn M, Mitchison NA, Paul WE, et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:823-830.
- *Ehrlich P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. *Proc Royal Soc Lond.* 1900. Also Ehrlich, P., Nobel lecture: partial cell functions. (La teoria delle "catene laterali" di Ehrlich costituisce la prima ipotesi sull'esistenza di recettori specifici per l'antigene espressi da cellule del sistema immunitario. Vedi http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich%5dlecture.pdf.)
- Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1955;41:849-857.
- *Metchnikoff E. Nobel lecture: on the present state of the question of immunity in infectious diseases. (Scoperta della fagocitosi nella difesa contro gli attacchi esterni. Vedi http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.)
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol.* 2003;4:425-428.
- Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577.
- *von Behring E. Nobel lecture: serum therapy in therapeutics and medical science. (Scoperta dell'immunizzazione passiva attraverso il trasferimento di anticorpi per il trattamento della difterite e altre malattie infettive. Vedi <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture>.)
- *Wright AE. *Studies on Immunisation.* London: Constable; 1909. See also Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577. (Scoperta che l'opsonizzazione mediata dagli anticorpi promuove la fagocitosi. L'amicizia di Wright con il drammaturgo George Bernard Shaw portò Shaw a ispirarsi a Wright per il personaggio principale della sua opera Il dilemma del dottore e ad attribuirgli il trattamento proposto per la malattia: "Stimolare i fagociti!").

Evoluzione del sistema immunitario

- Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014;2:259-283.
- Flajnik MF. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:438-453.
- Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:543-553.

