

**NONA EDIZIONE**

# **IMMUNOBIOLOGIA**

**di**

**JANEWAY**

**Kenneth Murphy**

Washington University School of Medicine, St. Louis

**Casey Weaver**

University of Alabama at Birmingham, School of Medicine

Con il contributo di

**Allan Mowat**

University of Glasgow

**Leslie Berg**

University of Massachusetts Medical School

**David Chaplin**

University of Alabama at Birmingham, School of Medicine

Con riconoscenza a

**Charles A. Janeway Jr.**

**Paul Travers**

MRC Centre for Regenerative Medicine, Edinburgh

**Mark Walport**

Edizione italiana a cura di

**Massimo Locati**

**Fabrizio Mainiero**

**PICCIN**

Titolo originale:  
Janeway's Immunobiology  
9<sup>th</sup> Edition by Kenneth Murphy & Casey Weaver  
Copyright © 2017 by Garland Science  
Authorized translation from English language edition published by Garland Science,  
part of Taylor & Francis Group LLC. All Rights Reserved.

**Opera coperta dal diritto d'autore – Tutti i diritti sono riservati.**

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

**AVVERTENZA**

Indicazioni accurate, effetti indesiderati e dosaggi per i farmaci sono indicati nel libro, ma è possibile che cambino. Il lettore deve esaminare le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dei produttori dei medicinali menzionati. Gli autori, curatori, editori o distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni di quest'opera, e non danno alcuna garanzia, esplicita o implicita, rispetto al contenuto della pubblicazione.

Gli autori, curatori, editori e distributori non si assumono alcuna responsabilità per qualsiasi lesione o danno a persone o cose derivante da questa pubblicazione.

ISBN 978-88-299-3020-3

Stampato in Italia

# Traduttori della nona edizione

## **Ciro Abbondanza**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”  
(Capitolo 2)

## **Alberto Amadori**

Professore Ordinario di Immunologia  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e  
Gastroenterologiche  
Università degli Studi di Padova  
(Capitolo 12)

## **Francesco Annunziato**

Professore Ordinario  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica  
Università degli Studi di Firenze  
(Capitolo 8)

## **Roberta Bulla**

Ricamatore di Patologia Generale  
Immunologo  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Università degli Studi di Trieste  
(Appendici)

## **Federica Cavallo**

Professore Ordinario  
Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per  
la Salute  
Università degli Studi di Torino  
(Capitolo 6)

## **Massimiliano M. Corsi Romanelli**

Professore Ordinario di Patologia Clinica  
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute  
Università degli Studi di Milano  
Direttore UOC SMEL-1  
Patologia Clinica e Dipartimento di Patologia e Medicina  
di Laboratorio  
IRCCS Policlinico San Donato, Milano  
(Capitolo 10)

## **Francesco Dieli**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e  
Diagnostica avanzata  
Università degli Studi di Palermo  
(Capitolo 13)

## **Silvestro Formisano**

Professore Emerito  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Salerno  
(Capitolo 7)

## **Emanuela Rita Galliera**

Professore Associato di Scienze e Tecnologie di  
Medicina di Laboratorio  
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute  
Università degli Studi di Milano  
(Capitolo 10)

## **Emilio Jirillo**

Professore Ordinario di Immunologia  
Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze  
e Organi di Senso  
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”  
(Capitolo 14)

## **Massimo Locati**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
e Immunologia  
Dipartimento di Biotecnologie Mediche  
e Medicina Traslazionale  
Università degli Studi di Milano  
Istituto Clinico Humanitas  
(Capitolo 3)

## **Fabrizio Mainiero**

Professore Ordinario di Patologia e Fisiopatologia  
Generale ed  
Immunologia ed Immunopatologia  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
“Sapienza” – Università di Roma  
(Capitolo 5 e Glossario)

## **Florence Malisan**

Professore Associato di Immunologia  
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione  
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”  
(Capitolo 16)

## **Nicola Medici**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”  
(Capitolo 2)

## **Raffaella Muraro**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e  
Biotecnologiche  
Università “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara  
(Capitolo 4)

## **Marcello Pinti**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
(Capitolo 11)

**Rossella Paolini**

Professore Ordinario di Immunologia  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
“Sapienza” – Università di Roma  
(*Capitolo 15*)

**Elena Quaglino**

Professore Associato  
Dipartimento di Biotecnologie Molecolari  
e Scienze per la Salute  
Università degli Studi di Torino  
(*Capitolo 6*)

**Lucia Sfondrini**

Ricamatore di Patologia Generale  
Immunologo  
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute  
Università degli Studi di Milano  
(*Capitolo 1*)

**Silvano Sozzani**

Professore Ordinario  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale  
Università degli Studi di Brescia  
(*Capitolo 9*)

# Prefazione

Il testo *Immunobiologia di Janeway* è stato pensato per studenti di corsi universitari e soprattutto per quelli dei corsi di Medicina e Chirurgia, ma è così completo da essere adeguato anche come testo di riferimento per specializzandi in immunologia e per gli stessi medici che praticano l'immunologia. Pur addentrandosi nel mondo della microbiologia, è chiaramente focalizzato sullo studio dell'immunologia e dei suoi principali eventi immunopatologici, quali le reazioni autoimmunitarie, le immunodeficienze, i trapianti e l'immunologia dei tumori.

Questa nona edizione conserva l'organizzazione in 5 principali sezioni e 16 capitoli, ma è stata completamente riorganizzata ed aggiornata nei contenuti e nelle immagini (ne sono stata aggiunte più di cento!). La prima sezione (Capitoli 1-3) evidenzia tutti i nuovi meccanismi di riconoscimento dell'immunità innata, la scoperta e le funzioni delle cellule innate linfoidi ed il ruolo delle "molecole immunitarie effettrici", elencate e discusse in tutto il testo. Il network delle chemochine è stato aggiornato nei Capitoli 3 e 11. La seconda sezione (Capitoli 4-6) approfondisce i nuovi meccanismi di riconoscimento dei  $T\gamma\delta$  e riporta nuove informazioni sul ruolo dell'enzima AID (citidina deaminasi indotta dall'attivazione) nel processo di ricombinazione associato allo switch isotipico. La terza sezione (Capitoli 7 e 8) è stata completamente aggiornata e tratta dell'attivazione delle integrine, della riorganizzazione del citoscheletro e delle vie di segnalazione di AKT e di mTor. La quarta sezione si focalizza sulla differenziazione e sulle funzioni dei linfociti T CD4 e delle loro sottopopolazioni (Capitolo 9), come i linfociti T helper follicolari che regolano lo switch isotipico e la maturazione dell'affinità delle immunoglobuline (Capitolo 10). Il Capitolo 11 tratta ora delle risposte immunitarie innata ed adattativa contro i patogeni e presenta le nuove scoperte sulle cellule T di memoria tissutali. Il Capitolo 12 è stato aggiornato nella trattazione del sistema immunitario mucosale. L'ultima sezione è stata riorganizzata ed aggiornata nella trattazione delle immunodeficienze primarie ed acquisite, con particolare riguardo alla trattazione dell'AIDS e dei meccanismi di evasione della risposta immunitaria dei patogeni (Capitolo 13). Aggiornamenti sulle allergie sono presentati nel Capitolo 14 e quelli sulle malattie autoimmunitarie e sui trapianti sono descritti nel Capitolo 15. Infine, nel Capitolo 16, è stata approfondita l'immunologia dei tumori, con particolare riguardo ai più recenti approcci immunoterapeutici, tra cui la scoperta degli "immunocheckpoints" e la capacità di modificare geneticamente i linfociti T, tra cui i linfociti T geneticamente modificati per l'espressione di TCR chimerici che riconoscono gli antigeni tumorali (T CAR).

Le domande poste alla fine di ogni capitolo sono state completamente aggiornate. Nell'Appendice I, il Toolbox

degli immunologi ha subito una totale rivisitazione, con l'aggiunta di nuove tecniche, tra cui il sistema CRISPR/Cas9 e tecniche di spettrometria di massa e di proteomica. Inoltre è stato creato un elenco di domande che richiedono agli studenti un'attenta riflessione nel sintetizzare le conoscenze apprese in ogni capitolo per supportare i docenti di immunologia nella preparazione di esami.

Ancora una volta, ci siamo avvalsi dell'attenta revisione di Allan Mowat per il Capitolo 12 e del contributo di due nuovi autori, David Chaplin e Leslie Berg. David, con le sue conoscenze di immunologia clinica e di base, ha implementato il Capitolo 14, e Leslie i Capitoli 7 e 8, l'Appendice I e le domande.

Molte persone meritano di essere ringraziate! Gary Grajales ha redatto tutte le domande presenti alla fine di ogni capitolo. Dobbiamo essere grati anche a tutti i nostri studenti, i nostri migliori critici, che ci hanno fornito i loro commenti nella stesura di ogni capitolo e delle Appendici II e IV, e ai nostri colleghi che hanno riscritto l'ottava edizione. Sono tutti nominati nei ringraziamenti e siamo grati del loro lavoro.

Siamo fortunati di lavorare con un team speciale a Garland Science. Ringraziamo Monica Toledo, il nostro *development editor*, che ha coordinato l'intero progetto assistendoci gentilmente ma fermamente, con l'aiuto di Allie Bochicchio e Claudia Acevedo-Quiñones. Ringraziamo Denise Schanck, il capo della nostra casa editoriale, che come sempre ci ha guidato con il suo supporto e la sua saggezza. Ringraziamo Adam Sendroff, che è stato fondamentale nel diffondere il nostro testo tra tutti gli immunologi. Come nelle precedenti edizioni, Matt McClements ha contribuito con il suo genio e la sua pazienza, rielaborando gli schizzi degli autori in eleganti illustrazioni. Accogliamo caldamente il nostro nuovo *text editor* Elizabeth Zayetz, che ha sostituito Eleanor Lawrence, la nostra precedente guida editoriale. Gli autori del testo ringraziano inoltre le loro compagne, Theresa e Cindy Lou, che li hanno supportati con il loro tempo, con i loro suggerimenti editoriali e la loro infinita pazienza.

Quali depositari del lavoro di Charlie Janeway, speriamo che questa nona edizione possa continuare ad ispirare, come lui ha fatto, studenti che apprezzano la bellezza che sottende lo studio dell'immunologia. Incoraggiamo pertanto tutti i nostri lettori a condividere con noi il nostro testo e a sottolinearne gli argomenti non ampiamente trattati per la prossima edizione!

Buona lettura!

Kenneth Murphy  
Casey Weaver

# Ringraziamenti

Ringraziamo i seguenti esperti che hanno letto parti o l'intero volume della ottava edizione fornendoci preziosi suggerimenti e consigli per questa nuova edizione.

**Capitolo 2:** Teizo Fujita, Fukushima Prefectural General Hygiene Institute; Thad Stappenbeck, Washington University; Andrea J. Tenner, University of California, Irvine.

**Capitolo 3:** Shizuo Akira, Osaka University; Mary Dinauer, Washington University in St. Louis; Lewis Lanier, University of California, San Francisco; Gabriel Nuñez, University of Michigan Medical School; David Raulat, University of California, Berkeley; Caetano Reis e Sousa, Cancer Research UK; Tadatsugu Taniguchi, University of Tokyo; Eric Vivier, Université de la Méditerranée Campus de Luminy; Wayne Yokoyama, Washington University.

**Capitolo 4:** Chris Garcia, Stanford University; Ellis Reinherz, Harvard Medical School; Robyn Stanfield, The Scripps Research Institute; Ian Wilson, The Scripps Research Institute.

**Capitolo 5:** Michael Lieber, University of Southern California Norris Cancer Center; Michel Neuberger, University of Cambridge; David Schatz, Yale University School of Medicine; Barry Sleckman, Washington University School of Medicine, St. Louis; Philip Tucker, University of Texas, Austin.

**Capitolo 6:** Sebastian Amigorena, Institut Curie; Siamak Bahram, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie; Peter Cresswell, Yale University School of Medicine; Mitchell Kronenberg, La Jolla Institute for Allergy & Immunology; Philippa Marrack, National Jewish Health; Hans-Georg Rammensee, University of Tuebingen, Germany; Jose Villadangos, University of Melbourne; Ian Wilson, The Scripps Research Institute.

**Capitolo 7:** Oreste Acuto, University of Oxford; Francis Chan, University of Massachusetts Medical School; Vigo Heissmeyer, Helmholtz Center Munich; Steve Jameson, University of Minnesota; Pamela L. Schwartzberg, NIH; Art Weiss, University of California, San Francisco.

**Capitolo 8:** Michael Cancro, University of Pennsylvania School of Medicine; Robert Carter, University of Alabama; Ian Crispe, University of Washington; Kris Hogquist, University of Minnesota; Eric Huseby, University of Massachusetts Medical School; Joonsoo Kang, University of Massachusetts Medical School; Ellen Robey, University of California, Berkeley; Nancy Ruddle, Yale University School of Medicine; Juan Carlos Zúñiga-Pflücker, University of Toronto.

**Capitolo 9:** Francis Carbone, University of Melbourne; Shane Crotty, La Jolla Institute of Allergy and Immunology; Bill Heath, University of Melbourne, Victoria; Marc Jenkins, University of Minnesota; Alexander Rudensky, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Shimon Sakaguchi, Osaka University.

**Capitolo 10:** Michael Cancro, University of Pennsylvania School of Medicine; Ann Haberman, Yale University School of Medicine; John Kearney, University of Alabama

at Birmingham; Troy Randall, University of Alabama at Birmingham; Jeffrey Ravetch, Rockefeller University; Haley Tucker, University of Texas at Austin.

**Capitolo 11:** Susan Kaech, Yale University School of Medicine; Stephen McSorley, University of California, Davis.

**Capitolo 12:** Nadine Cerf-Bensussan, Université Paris Descartes-Sorbonne, Paris; Thomas MacDonald, Barts and London School of Medicine and Dentistry; Maria Rescigno, European Institute of Oncology; Michael Russell, University at Buffalo; Thad Stappenbeck, Washington University.

**Capitolo 13:** Mary Collins, University College London; Paul Goepfert, University of Alabama at Birmingham; Paul Klenerman, University of Oxford; Warren Leonard, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH; Luigi Notarangelo, Boston Children's Hospital; Sarah Rowland-Jones, Oxford University; Harry Schroeder, University of Alabama at Birmingham.

**Capitolo 14:** Cezmi A. Akdis, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research; Larry Borish, University of Virginia Health System; Barry Kay, National Heart and Lung Institute; Harald Renz, Philipps University Marburg; Robert Schleimer, Northwestern University; Dale Umetsu, Genentech.

**Capitolo 15:** Anne Davidson, The Feinstein Institute for Medical Research; Robert Fairchild, Cleveland Clinic; Rikard Holmdahl, Karolinska Institute; Fadi Lakkis, University of Pittsburgh; Ann Marshak-Rothstein, University of Massachusetts Medical School; Carson Moseley, University of Alabama at Birmingham; Luigi Notarangelo, Boston Children's Hospital; Noel Rose, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Warren Shlomchik, University of Pittsburgh School of Medicine; Laurence Turka, Harvard Medical School.

**Capitolo 16:** James Crowe, Vanderbilt University; Glenn Dranoff, Dana-Farber Cancer Institute; Thomas Gajewski, University of Chicago; Carson Moseley, University of Alabama at Birmingham; Caetano Reis e Sousa, Cancer Research UK.

**Appendice I:** Lawrence Stern, University of Massachusetts Medical School.

Vogliamo anche ringraziare in particolar modo gli studenti: Alina Petris, University of Manchester; Carlos Briseno, Washington University in St. Louis; Daniel DiToro, University of Alabama at Birmingham; Vivek Durai, Washington University in St. Louis; Wilfredo Garcia, Harvard University; Nichole Escalante, University of Toronto; Kate Jackson, University of Manchester; Isil Mirzanli, University of Manchester; Carson Moseley, University of Alabama at Birmingham; Daniel Silberger, University of Alabama at Birmingham; Jeffrey Singer, University of Alabama at Birmingham; Deepica Stephen, University of Manchester; Mayra Cruz Tleugabulova, University of Toronto.

# Sommario

## PARTE I UNA INTRODUZIONE ALL'IMMUNOBIOLOGIA E ALL'IMMUNITÀ INNATA

<b>Capitolo 1</b>	Concetti di base in immunologia	1
<b>Capitolo 2</b>	Immunità innata: le prime linee di difesa	37
<b>Capitolo 3</b>	Le risposte indotte dell'immunità innata	77

## PARTE II IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE

<b>Capitolo 4</b>	Riconoscimento dell'antigene da parte dei recettori dei linfociti B e T	139
<b>Capitolo 5</b>	La generazione dei recettori linfocitari per gli antigeni	173
<b>Capitolo 6</b>	Presentazione dell'antigene ai linfociti T	213

## PARTE III LO SVILUPPO DEL REPERTORIO RECETTORIALE DEI LINFOCITI MATURI

<b>Capitolo 7</b>	Trasmissione del segnale attraverso i recettori linfocitari	259
<b>Capitolo 8</b>	Lo sviluppo e la sopravvivenza dei linfociti	297

## PARTE IV LA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA

<b>Capitolo 9</b>	La risposta delle cellule T	347
<b>Capitolo 10</b>	La risposta immunitaria umorale	401
<b>Capitolo 11</b>	Dinamiche integrate dell'immunità innata e adattativa	449
<b>Capitolo 12</b>	Il sistema immunitario delle mucose	497

## PARTE V IL SISTEMA IMMUNITARIO IN STATO DI SALUTE E MALATTIA

<b>Capitolo 13</b>	Deficit dei meccanismi di difesa dell'ospite	537
<b>Capitolo 14</b>	Allergie e malattie allergiche	605
<b>Capitolo 15</b>	Autoimmunità e trapianto	645
<b>Capitolo 16</b>	Modulazione della risposta immunitaria	703

## APPENDICI

<b>I</b>	Gli strumenti dell'immunologo	753
<b>II</b>	Antigeni CD	795
<b>III</b>	Ctochine e i loro recettori	815
<b>IV</b>	Chemochine e i loro recettori	818

	Biografie	820
--	-----------	-----

	Glossario	821
--	-----------	-----

	Indice analitico	865
--	------------------	-----

# Indice generale

## PARTE I UNA INTRODUZIONE ALL'IMMUNOBIOLOGIA E ALL'IMMUNITÀ INNATA

### Capitolo 1 Concetti di base in immunologia 1

#### Le origini delle cellule immuni dei vertebrati 2

#### Principi di immunità innata 3

- 1-1 Mentre gli organismi commensali provocano pochi danni all'ospite, gli organismi patogeni danneggiano i tessuti mediante una varietà di meccanismi 3
- 1-2 Le barriere anatomiche e chimiche sono la prima difesa contro gli agenti patogeni 5
- 1-3 Il sistema immunitario è attivato da molecole infiammatorie o allarmine che indicano la presenza di agenti patogeni o di un danno ai tessuti 6
- 1-4 La serie mieloide comprende la maggior parte delle cellule del sistema immunitario innato 7
- 1-5 Le cellule sensore esprimono recettori che riconoscono profili molecolari che forniscono una prima discriminazione tra self e non-self 8
- 1-6 Le cellule sensore inducono una risposta infiammatoria mediante la produzione di mediatori come chemochine e citochine 9
- 1-7 I linfociti dell'immunità innata e le cellule natural killer sono cellule effettrici simili alle cellule della linea linfoide del sistema immunitario adattativo 11

#### Riepilogo 11

#### Principi di immunità adattativa 11

- 1-8 L'interazione del recettore con il proprio antigene porta il linfocita ad acquisire l'attività effettrice e la memoria 12
- 1-9 Gli anticorpi e i recettori della cellula T sono formati da regioni costanti e variabili con funzioni distinte 13
- 1-10 Gli anticorpi e i recettori delle cellule T riconoscono gli antigeni mediante meccanismi diversi 14
- 1-11 I geni che codificano il recettore dell'antigene si generano attraverso un riarrangiamento di segmenti genici incompleti 14
- 1-12 I linfociti sono attivati dagli antigeni e danno origine a cloni di cellule effettrici antigene-specifiche che mediano la risposta immunitaria acquisita 15
- 1-13 I linfociti con recettori reattivi verso il self vengono eliminati durante lo sviluppo o vengono inattivati dal punto di vista funzionale 16
- 1-14 I linfociti maturano nel midollo osseo o nel timo e poi confluiscono nei tessuti linfoidi distribuiti in tutto il corpo 16
- 1-15 Le risposte immunitarie acquisite sono iniziate dall'antigene e dalle cellule che presentano l'antigene nei tessuti linfoidi secondari 17
- 1-16 I linfociti incontrano l'antigene e rispondono all'antigene negli organi linfoidi periferici 18
- 1-17 Le superfici mucose hanno strutture immunitarie specializzate che orchestrano le risposte a microbi ambientali 22
- 1-18 I linfociti attivati dall'antigene proliferano negli organi linfoidi periferici, generando cellule effettrici e memoria immunologica 23

#### Riepilogo 24

### I meccanismi effettori dell'immunità 25

- 1-19 Le risposte immunitarie innate possono attivare moduli effettori diversi per proteggere contro diversi tipi di agenti patogeni 26
- 1-20 Gli anticorpi proteggono dai patogeni extra-cellulari e dai loro prodotti tossici 27
- 1-21 Le cellule T orchestrano l'immunità cellulo-mediata e regolano le risposte delle cellule B verso la maggior parte degli antigeni 29
- 1-22 I difetti ereditati e acquisiti nel sistema immunitario aumentano la suscettibilità all'infezione 31
- 1-23 La comprensione della risposta immunitaria acquisita è importante per il controllo delle allergie, delle malattie autoimmuni e del rigetto degli organi trapiantati 32
- 1-24 La vaccinazione è il mezzo più efficace per prevenire le malattie infettive 33
- Riepilogo 33
- Riepilogo del Capitolo 1 35
- Domande 35
- Bibliografia 36

### Capitolo 2 Immunità innata: le prime linee di difesa 37

#### Le barriere anatomiche e le iniziali difese chimiche 38

- 2-1 Le malattie infettive sono causate da diversi agenti viventi che si riproducono nei loro ospiti 38
- 2-2 Le superfici epiteliali del corpo costituiscono la prima linea di difesa contro le infezioni 42
- 2-3 Gli agenti infettivi devono superare le difese innate dell'ospite per stabilire focolai d'infezione 44
- 2-4 Cellule epiteliali e fagociti producono parecchi tipi diversi di proteine antimicrobiche 45
- Riepilogo 48

#### Il sistema del complemento e l'immunità innata 49

- 2-5 Il sistema del complemento riconosce le caratteristiche delle superfici dei microbi e le contrassegna per la distruzione con la deposizione di C3b 50
- 2-6 La via della lectina usa recettori solubili che riconoscono le superfici microbiche per attivare la cascata del complemento 53
- 2-7 La via classica inizia dall'attivazione del complesso C1 ed è omologa alla via della lectina 56
- 2-8 L'attivazione del complemento è principalmente confinata alla superficie sulla quale è originata 57
- 2-9 La via alternativa rappresenta un circuito di amplificazione della formazione di C3b, accelerato dalla properdina in presenza di patogeni 58
- 2-10 Le proteine di membrana e del plasma che regolano la formazione e la stabilità della C3 convertasi determinano l'entità dell'attivazione del complemento 60
- 2-11 Il complemento si è sviluppato precocemente nell'evoluzione degli organismi multicellulari 61
- 2-12 La convertasi C3 di membrana deposita un gran numero di frammenti C3b sulla superficie del patogeno e genera l'attività della C5 convertasi 62

2-13	I recettori per le proteine del complemento mediano la fagocitosi dei patogeni marcati dal complemento	63	<b>Risposte innate indotte contro l'infezione</b>	<b>107</b>	
2-14	I frammenti corti di alcune proteine del complemento danno origine a una risposta infiammatoria locale	65	3-15	Le citochine e i loro recettori appartengono a famiglie di proteine strutturalmente correlate	107
2-15	Le proteine terminali del complemento polimerizzano formando pori nelle membrane che possono uccidere particolari patogeni	66	3-16	I recettori per le citochine della famiglia delle ematopoietine sono associati a tirosino chinasi della famiglia JAK, che attivano fattori trascrizionali della famiglia STAT	109
2-16	Le proteine di controllo del complemento regolano tutte e tre le vie di attivazione del complemento e proteggono l'ospite dai loro effetti distruttivi	67	3-17	Le chemochine rilasciate da macrofagi e cellule dendritiche reclutano cellule effettrici nel sito di infezione	110
2-17	I patogeni producono diverse proteine che possono inibire l'attivazione del complemento	71	3-18	Le molecole di adesione cellulare controllano le interazioni tra leucociti e cellule endoteliali durante una risposta infiammatoria	113
Riepilogo		72	3-19	I neutrofili rappresentano la prima ondata di cellule che attraversa la parete dei vasi sanguigni per entrare nei siti di infiammazione	115
Riepilogo del Capitolo 2		73	3-20	TNF- $\alpha$ è una citochina importante che stimola il contenimento locale dell'infezione, ma induce shock quando è rilasciata sistemicamente	117
Domande		74	3-21	Le citochine rilasciate dai fagociti attivano la risposta della fase acuta	119
Bibliografia		75	3-22	Gli interferoni indotti dalle infezioni virali forniscono diversi contributi alla difesa dell'ospite	120
<b>Capitolo 3 Le risposte indotte dell'immunità innata</b>		<b>77</b>	3-23	Molti tipi di cellule linfoidi innate conferiscono protezione nelle fasi iniziali dell'infezione	123
<b>Riconoscimento di strutture molecolari da parte delle cellule del sistema immunitario innato</b>		<b>77</b>	3-24	Le cellule natural killer sono attivate da interferoni e citochine derivate dai macrofagi	124
3-1	Dopo essere entrati nei tessuti, molti patogeni sono riconosciuti, fagocitati e uccisi dai fagociti	78	3-25	Le cellule NK possiedono recettori attivatori ed inibitori per discriminare tra cellule infettate e non	125
3-2	I recettori accoppiati alla proteina G sui fagociti collegano il riconoscimento del microbo con un aumento dell'efficienza dell'uccisione intracellulare	81	3-26	I recettori delle cellule NK appartengono alle famiglie KIR, KLR e NCR	126
3-3	Il riconoscimento dei patogeni e i danni tissutali provocano una risposta infiammatoria	85	3-27	Le cellule NK esprimono recettori attivatori che riconoscono ligandi espressi su cellule infettate o tumorali	129
3-4	I recettori Toll-like rappresentano un sistema antico di riconoscimento del patogeno	87	Riepilogo		130
3-5	I recettori Toll-like dei mammiferi sono attivati da molti e diversi pattern molecolari associati al patogeno	88	Riepilogo del Capitolo 3		131
3-6	TLR-4 riconosce il polisaccaride batterico in associazione con le proteine accessorie dell'ospite MD2 e CD14	92	Domande		131
3-7	I TLR attivano i fattori di trascrizione NF $\kappa$ B, AP-1 e IRF per indurre l'espressione di citochine infiammatorie e interferoni di tipo I	92	Bibliografia		132
3-8	I recettori Toll-like operano come sensori intracellulari dell'infezione batterica	96	<b>PARTE II IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE</b>		
3-9	Le proteine NLRP reagiscono a infezioni o danno cellulare attraverso l'inflammasoma e inducono morte cellulare e infiammazione	98	<b>Capitolo 4 Riconoscimento dell'antigene da parte dei recettori dei linfociti B e T</b>	<b>139</b>	
3-10	Le elicasi RIG-I-like riconoscono gli RNA virali citoplasmatici e attivano MASV per indurre la produzione di interferoni di tipo I e citochine proinfiammatorie	101	<b>La struttura di una molecola anticorpale tipica</b>	<b>140</b>	
3-11	Sensori di DNA citosolico segnalano attraverso STING e inducono la produzione di interferoni di tipo I	103	4-1	Gli anticorpi sono costituiti da quattro catene polipeptidiche	141
3-12	L'attivazione di sensori innati innesca in macrofagi e cellule dendritiche cambiamenti nell'espressione genica che hanno effetti di ampia portata sulla risposta immunitaria	104	4-2	Le catene pesanti e leggere delle immunoglobuline sono composte di regioni costanti e variabili	142
3-13	La trasduzione del segnale di Toll in <i>Drosophila</i> è indotta da un set di sensori dei patogeni	105	4-3	I domini di una molecola di immunoglobulina sono strutturalmente simili	142
3-14	I geni di TLR e NOD sono andati incontro a un'ampia diversificazione negli invertebrati e in alcuni cordati primitivi	105	4-4	La molecola dell'anticorpo può essere tagliata facilmente in frammenti funzionalmente distinti	144
Riepilogo		106	4-5	La regione cerniera delle molecole di immunoglobulina conferisce flessibilità e consente di legare antigeni multipli	145
			Riepilogo		145
			<b>L'interazione tra la molecola dell'anticorpo e l'antigene specifico</b>	<b>146</b>	
			4-6	Il sito di legame con l'antigene è formato da regioni localizzate della sequenza ipervariabile	146

4-7	Gli anticorpi legano gli antigeni attraverso contatti con CDR che sono complementari alle dimensioni e forma dell'antigene	147	5-7	I molteplici segmenti genici ereditati sono usati in combinazioni differenti	184
4-8	Gli anticorpi legano conformazioni specifiche sulla superficie degli antigeni mediante una varietà di legami noncovalenti	148	5-8	L'aggiunta o la delezione di un numero variabile di nucleotidi nel punto di giunzione fra i segmenti genici contribuisce a determinare la variabilità della terza regione ipervariabile	185
4-9	L'interazione dell'anticorpo con un antigene intatto è influenzata dal contesto sterico	150		Riepilogo	186
4-10	Alcune specie producono anticorpi con strutture alternative	151		<b>Il riarrangiamento dei geni dei recettori per gli antigeni dei linfociti T</b>	<b>186</b>
Riepilogo		152	5-9	I segmenti genici dei recettori delle cellule T sono disposti in modo simile a quello dei segmenti genici delle immunoglobuline e sono riarrangiati dagli stessi enzimi	187
<b>Riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti T</b>	<b>152</b>		5-10	La diversificazione dei recettori per gli antigeni dei linfociti T risiede tutta nella terza regione ipervariabile	189
4-11	Il TCR $\alpha:\beta$ è molto simile al frammento Fab delle immunoglobuline	153	5-11	Anche i recettori $\gamma:\delta$ delle cellule T sono prodotti per riarrangiamento genico	190
4-12	Il recettore dei linfociti T riconosce l'antigene sotto forma di un complesso costituito da un peptide estraneo legato a una molecola MHC	155		Riepilogo	191
4-13	Ci sono due classi di molecole MHC costituite da subunità diverse ma con strutture tridimensionali simili	155		<b>Variazioni strutturali nelle regioni costanti delle immunoglobuline</b>	<b>191</b>
4-14	I peptidi sono legati stabilmente alle molecole MHC e servono anche per stabilizzare la molecola MHC sulla superficie cellulare	158	5-12	Le diverse classi delle immunoglobuline si distinguono per la struttura delle regioni costanti delle loro catene pesanti	191
4-15	Le molecole MHC di classe I legano brevi polipeptidi di 8-10 aminoacidi ad entrambe le estremità	158	5-13	La regione costante conferisce una specializzazione funzionale all'anticorpo	193
4-16	La lunghezza del peptide che lega una molecola MHC di classe II non è limitata	160	5-14	Le cellule mature B naive esprimono sia IgM sia IgD, derivate dallo stesso trascritto di pre-mRNA, sulla loro superficie	194
4-17	Le strutture cristalline di parecchi complessi peptide:MHC: recettore della cellula T mostrano un orientamento simile del recettore della cellula T rispetto al complesso peptide:MHC	161	5-15	Le forme transmembrana e secrete delle immunoglobuline sono generate da trascritti alternativi delle catene pesanti	195
4-18	Le proteine di superficie CD4 e CD8 dei linfociti T interagiscono direttamente con le molecole MHC e sono necessarie per una risposta efficace all'antigene	163	5-16	Le IgM e le IgA possono formare dei polimeri interagendo con la catena J	197
4-19	Le due classi di molecole MHC sono differenzialmente espresse nelle cellule	166		Riepilogo	197
4-20	Un sottogruppo distinto di linfociti T presenta un recettore diverso costituito da catene $\gamma$ e $\delta$	166		<b>Evoluzione della risposta immunitaria adattativa</b>	<b>198</b>
Riepilogo		167	5-17	Alcuni vertebrati generano un'ampia diversità in un repertorio di geni simili a quelli delle immunoglobuline	198
Riepilogo del Capitolo 4		168	5-18	Gli agnati possiedono un sistema immunitario acquisito che usa il riarrangiamento genico somatico per diversificare i recettori formati da domini LRR	200
Domande		169	5-19	L'immunità acquisita RAG-dipendente basata su un repertorio di geni simili a quelli delle immunoglobuline è apparsa improvvisamente nei pesci cartilaginei	201
Bibliografia		170	5-20	Specie diverse generano la diversità immunoglobulinica in modi diversi	203
			5-21	Nei pesci cartilaginei sono presenti recettori $\alpha:\beta$ e $\gamma:\delta$ delle cellule T	206
<b>Capitolo 5 La generazione dei recettori linfocitari per gli antigeni</b>	<b>173</b>		5-22	Anche le molecole MHC di classe I e di classe II sono state trovate per la prima volta nei pesci cartilaginei	206
<b>Il riarrangiamento primario dei geni delle immunoglobuline</b>	<b>174</b>			Riepilogo	207
5-1	Nelle cellule B (le plasmacellule) che producono anticorpi, i geni delle immunoglobuline sono riarrangiati	174		Riepilogo del Capitolo 5	207
5-2	Le sequenze geniche complete che codificano per una regione variabile si formano attraverso la ricombinazione somatica di segmenti genici separati fra loro	175		Domande	208
5-3	Molti segmenti genici V contigui sono presenti in ogni locus delle immunoglobuline	175		Bibliografia	209
5-4	Il riarrangiamento dei geni V, D e J è guidato da sequenze di DNA fiancheggianti	178		<b>Capitolo 6 Presentazione dell'antigene ai linfociti T</b>	<b>213</b>
5-5	La ricombinazione fra i geni V, D e J coinvolge enzimi linfocitari specifici ed enzimi ubiquitari che modificano il DNA	179		<b>La generazione dei ligandi per il recettore dei linfociti T <math>\alpha:\beta</math></b>	<b>214</b>
5-6	La diversità del repertorio delle immunoglobuline è determinata da quattro meccanismi principali	183			

6-1	La presentazione dell'antigene è responsabile sia dell'attivazione dei linfociti T che dell'induzione delle loro funzioni effettrici verso le cellule infette	214		
6-2	I peptidi sono generati nel citosol dal proteasoma a partire dalle proteine ubiquitinate	216		
6-3	I peptidi vengono trasportati attivamente dal citosol al reticolo endoplasmatico grazie all'attività di TAP e poi ulteriormente processati prima di legarsi alle molecole MHC di classe I	218		
6-4	Le molecole MHC di classe I appena sintetizzate sono trattenute nel reticolo endoplasmatico finché non legano un peptide	220		
6-5	Le cellule dendritiche utilizzano la presentazione crociata per presentare proteine esogene sulle molecole MHC di classe I al fine di attivare i linfociti T CD8	222		
6-6	I complessi peptide:MHC di classe II sono generati nelle vescicole endocitiche acidificate a partire da proteine ottenute mediante endocitosi, fagocitosi e autofagia	223		
6-7	La catena invariante indirizza le molecole MHC di classe II appena sintetizzate verso vescicole intracellulari acidificate	225		
6-8	Le molecole simili ad MHC di classe II HLA-DM e HLA-DO regolano lo scambio di CLIP con altri peptidi	227		
6-9	Nelle cellule dendritiche attivate il processamento dell'antigene cessa a causa della riduzione dell'espressione della E3 ligasi MARCH-1	230		
	Riepilogo	231		
	<b>Il complesso maggiore di istocompatibilità e la sua funzione</b>	<b>232</b>		
6-10	Molte delle proteine coinvolte nel processamento e nella presentazione dell'antigene sono codificate da geni nel MHC	232		
6-11	I prodotti proteici dei geni MHC di classe I e di classe II sono molto polimorfi	234		
6-12	Il polimorfismo delle molecole MHC regola il riconoscimento degli antigeni da parte dei linfociti T influenzando sia il legame con il peptide sia il contatto tra il recettore dei linfociti T e le molecole MHC	236		
6-13	I linfociti T alloreattivi che riconoscono le molecole MHC "non self" sono molto abbondanti	239		
6-14	Molti linfociti T rispondono ai superantigeni	241		
6-15	Il polimorfismo del MHC aumenta la gamma degli antigeni verso i quali il sistema immunitario può rispondere	242		
	Riepilogo	243		
	<b>La generazione dei ligandi per il recettore del sottogruppo dei linfociti T non convenzionali</b>	<b>244</b>		
6-16	All'interno dell'MHC sono codificati anche numerosi geni con funzioni immunitarie specializzate	244		
6-17	Molecole MHC di classe I specializzate agiscono come ligandi per l'attivazione e l'inibizione delle cellule NK e delle sottopopolazione di cellule T non convenzionali	246		
6-18	I membri della famiglia CD1 delle molecole simili alle molecole MHC di classe I presentano i lipidi microbici alle cellule NKT invariati	248		
6-19	La molecola MHC di classe I "non classica" MR1 presenta i metaboliti microbici del folato alle cellule MAIT	249		
6-20	Le cellule $\gamma:\delta$ possono riconoscere una vasta gamma di ligandi	250		
	Riepilogo	251		
	Riepilogo del Capitolo 6	252		
	Domande	253		
	Bibliografia	254		
	<b>PARTE III LO SVILUPPO DEL REPERTORIO RECETTORIALE DEI LINFOCITI MATURI</b>			
	<b>Capitolo 7 Trasmissione del segnale attraverso i recettori linfocitari</b>		<b>259</b>	
	<b>Principi generali della trasduzione e della propagazione del segnale</b>		<b>259</b>	
7-1	I recettori transmembrana trasformano i segnali extracellulari in eventi biochimici intracellulari		260	
7-2	La propagazione intracellulare del segnale è mediata da grandi complessi multiproteici di trasmissione del segnale		262	
7-3	Le piccole proteine G operano come interruttori molecolari in molti processi di trasmissione del segnale		263	
7-4	Le proteine di trasmissione del segnale sono reclutate alla membrana da vari meccanismi		264	
7-5	Le modificazioni post-traduzionali delle proteine possono attivare e inibire le risposte di trasmissione del segnale		265	
7-6	L'attivazione di alcuni recettori genera piccole molecole dette secondi messaggeri		266	
	Riepilogo		267	
	<b>Trasmissione del segnale del recettore per l'antigene ed attivazione linfocitaria</b>		<b>267</b>	
7-7	I recettori dell'antigene consistono di catene accessorie variabili che legano l'antigene associate con catene invariati che svolgono la funzione di trasmissione del segnale del recettore		268	
7-8	Il riconoscimento dell'antigene da parte del recettore delle cellule T e dei suoi co-recettori trasduce un segnale attraverso la membrana plasmatica per iniziare la trasmissione del segnale		269	
7-9	Il riconoscimento dell'antigene da parte del recettore della cellula T e dei suoi co-recettori porta alla fosforilazione dei domini ITAM da parte delle chinasi della famiglia Src, generando il primo segnale intracellulare in una cascata di segnali		270	
7-10	ITAM fosforilate reclutano ed attivano la tirosina chinasi ZAP-70		272	
7-11	Gli ITAM si trovano anche in altri recettori sui leucociti che trasmettono segnali per l'attivazione della cellula		272	
7-12	ZAP-70 attivata fosforila le proteine ponte e promuove l'attivazione della chinasi PI-3		273	
7-13	PLC- $\gamma$ attivato genera i secondi messaggeri diacilglicerolo ed inositol trifosfato che portano all'attivazione del fattore di trascrizione		274	
7-14	L'entrata di $Ca^{2+}$ attiva il fattore di trascrizione NFAT		275	
7-15	L'attivazione di Ras stimola il relè della proteina chinasi mitogeno-attivata (MAPK) e induce l'espressione del fattore di trascrizione AP-1		276	
7-16	La proteina chinasi C attiva i fattori di trascrizione NF $\kappa$ B e AP-1		278	
7-17	L'attivazione della PI3-chinasi regola i percorsi metabolici cellulari attraverso la serina/treonina chinasi Akt		279	
7-18	La trasmissione del segnale della cellula T migliora l'adesione cellulare integrine-mediata		280	

7-19	La trasmissione del segnale del recettore delle cellule T induce una riorganizzazione del citoscheletro attivando la piccola GTPasi Cdc42	280
7-20	La logica della trasmissione del segnale del recettore della cellula B è simile a quella della trasmissione del segnale del recettore della cellula T, ma alcuni dei componenti della trasmissione del segnale sono specifici delle cellule B	281
	Riepilogo	284
	<b>I recettori co-stimolatori ed inibitori modulano la segnalazione del recettore dell'antigene nei linfociti T e B</b>	<b>284</b>
7-21	La proteina di superficie CD28 è un recettore co-stimolatore per le cellule T naive	285
7-22	L'attivazione massima di PLC- $\gamma$ , importante per l'attivazione di fattori di trascrizione, richiede un segnale co-stimolatore indotto da CD28	285
7-23	I membri della superfamiglia del recettore TNF aumentano l'attivazione delle cellule T e B	286
7-24	I recettori inibitori sui linfociti regolano le risposte immunitarie interferendo con i percorsi di segnali co-stimolatori	288
7-25	I recettori inibitori sui linfociti riducono le risposte immunitarie reclutando proteine o fosfatasi lipidiche	289
	Riepilogo	290
	Riepilogo al Capitolo 7	291
	Domande	292
	Bibliografia	293

**Capitolo 8 Lo sviluppo e la sopravvivenza dei linfociti** **297**

**Sviluppo dei linfociti B** **298**

8-1	I linfociti derivano dalle cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo	299
8-2	Lo sviluppo della cellula B inizia con il riarrangiamento del locus della catena pesante	301
8-3	Il recettore della cellula pre-B verifica la produzione di una catena pesante completa e trasmette il segnale per la transizione dallo stadio della cellula pro-B a quello della cellula pre-B	304
8-4	La trasmissione del segnale del recettore della cellula pre-B inibisce ulteriori riarrangiamenti del locus della catena pesante e rinforza l'esclusione allelica	305
8-5	Le cellule pre-B riarrangiano il locus della catena leggera ed esprimono l'immunoglobulina di superficie cellulare	306
8-6	Le cellule B immature sono controllate per l'autoreattività prima che lascino il midollo osseo	307
8-7	I linfociti che incontrano quantità sufficienti di antigeni autologhi per la prima volta nella periferia sono eliminati o inattivati	310
8-8	Le cellule B immature che arrivano alla milza hanno un turnover rapido e hanno bisogno di citochine e di segnali positivi sul BCR per la loro maturazione e sopravvivenza	311
8-9	Le cellule B B-1 sono una sottopopolazione linfocitaria innata che ha origine precocemente nello sviluppo	314
	Riepilogo	315

**Sviluppo dei linfociti T** **317**

8-10	I progenitori della cellula T hanno origine nel midollo osseo, ma tutti gli eventi importanti del loro sviluppo avvengono nel timo	317
8-11	L'indirizzamento verso la linea T avviene nel timo a seguito del signaling di Notch	319
8-12	I precursori dei linfociti T proliferano abbondantemente nel timo ma molti muoiono in questa sede	319
8-13	Gli stadi successivi dello sviluppo dei timociti sono identificati dall'avvicinarsi di molecole diverse sulla membrana cellulare	321
8-14	I timociti che si trovano in differenti stadi di sviluppo occupano parti distinte del timo	323
8-15	I linfociti T provvisti di TCR $\alpha:\beta$ o $\gamma:\delta$ si differenziano da un progenitore comune	324
8-16	I linfociti T che esprimono i recettori $\gamma:\delta$ vengono prodotti in distinte fasi durante il loro sviluppo	324
8-17	La sintesi riuscita di una catena $\beta$ permette la produzione di un recettore della cellula pre-T che induce la proliferazione cellulare e blocca ulteriori riarrangiamenti del gene della catena $\beta$	326
8-18	I geni per la catena $\alpha$ vanno incontro a riarrangiamenti successivi finché non interviene la selezione positiva oppure la morte della cellula	328
	Riepilogo	330

**Selezione positiva e negativa delle cellule T** **330**

8-19	Solo i timociti i cui recettori interagiscono con i complessi molecolari formati da peptidi autologhi: MHC autologhi possono sopravvivere e maturare	331
8-20	La selezione positiva agisce su un repertorio di TCR con una specificità intrinseca per le molecole MHC	331
8-21	La selezione positiva coordina l'espressione di CD4 o CD8 con la specificità del TCR e le potenziali funzioni effettrici della cellula T	332
8-22	Le cellule epiteliali della corticale del timo inducono la selezione positiva dei linfociti in via di maturazione	333
8-23	I linfociti T che reagiscono intensamente agli antigeni autologhi ubiquitari sono eliminati nel timo	334
8-24	La selezione negativa è effettuata dalle cellule che presentano l'antigene derivate dal midollo osseo	336
8-25	La specificità e/o l'intensità dei segnali per la selezione positiva e quella negativa devono essere diverse	336
8-26	Nel timo si sviluppano cellule T regolatorie autoreattive e cellule T innate	337
8-27	La fase finale della maturazione della cellula T avviene nella midollare timica	338
8-28	Le cellule che incontrano una quantità sufficiente di antigeni self per la prima volta in periferia vengono eliminate o inattivate	338
	Riepilogo	339
	Riepilogo del Capitolo 8	339
	Domande	341
	Bibliografia	342

**PARTE IV LA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA**

**Capitolo 9 La risposta delle cellule T 347**

**Sviluppo e funzioni degli organi linfoidi secondari-luoghi deputati all'attivazione delle risposte adattative 349**

9-1 I linfociti T e B si localizzano in aree diverse negli organi linfoidi secondari 349

9-2 Lo sviluppo dei tessuti linfoidi secondari è regolato da specifiche cellule e da proteine che appartengono alla famiglia del TNF 351

9-3 Le chemochine sono responsabili della segregazione dei linfociti T e B in regioni distinte degli organi linfoidi secondari 352

9-4 Le cellule T naive migrano attraverso i tessuti linfoidi periferici, saggiando i complessi peptide: MHC sulla superficie delle cellule dendritiche 353

9-5 L'ingresso del linfocita nei tessuti linfoidi dipende da chemochine e molecole di adesione 354

9-6 L'attivazione delle integrine da parte delle chemochine è responsabile dell'ingresso delle cellule T naive nei linfonodi 355

9-7 La fuoriuscita delle cellule T dal linfonodo è controllata da un fattore chemotattico di origine lipidica 357

9-8 Le cellule dendritiche attivate danno inizio alle risposte T negli organi linfoidi periferici 358

9-9 Le cellule dendritiche processano gli antigeni provenienti da un'ampia gamma di patogeni 360

9-10 L'attivazione dei TLR promuove la processazione degli antigeni microbici e la migrazione delle cellule dendritiche tissutali agli organi linfoidi 363

9-11 Le cellule dendritiche plasmacitoidi producono grandi quantità di interferoni di tipo I e possono agire come cellule helper per la presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche convenzionali 365

9-12 I macrofagi sono cellule "spazzino" che possono essere indotte da patogeni a presentare antigeni alle cellule T 365

9-13 Le cellule B sono molto efficienti nella presentazione degli antigeni che si legano alle loro immunoglobuline di membrana 366

Riepilogo 368

**Attivazione delle cellule T naive da cellule dendritiche attivate da patogeni 368**

9-14 Le molecole di adesione sono responsabili del primo contatto tra le cellule T naive e le cellule che presentano l'antigene 369

9-15 Le cellule che presentano l'antigene rilasciano numerosi segnali che guidano l'espansione clonale e la differenziazione delle cellule T naive 370

9-16 La costimolazione delle cellule T attivate da parte di CD28 induce l'espressione della interleuchina-2 e del suo recettore ad alta affinità 370

9-17 Altri segnali costimolatori coinvolti nell'attivazione dei linfociti T 371

9-18 Le cellule T che proliferano si differenziano in cellule effettrici che non necessitano ulteriore costimolazione 372

9-19 Le cellule T CD8 possono essere attivate in modi diversi per diventare cellule effettrici citotossiche 374

9-20 Le cellule T CD4 si differenziano in sottopopolazioni di cellule effettrici funzionalmente diverse 374

9-21 Le citochine sono responsabili della differenziazione delle cellule T CD4 nei diversi tipi di cellule effettrici 377

9-22 Le diverse classi di cellule T CD4 possono regolarsi reciprocamente attraverso le citochine che producono 379

9-23 Le cellule T CD4 regolatorie sono coinvolte nel controllo delle risposte immunitarie acquisite 380

Riepilogo 382

**Proprietà delle cellule T effettrici e delle loro citochine 382**

9-24 Le interazioni delle cellule T effettrici con le cellule bersaglio sono promosse da molecole di adesione 382

9-25 Tra le cellule T effettrici e i loro bersagli si forma una sinapsi immunologica che regola la trasmissione del segnale e determina il rilascio polarizzato delle molecole effettrici 383

9-26 Le funzioni effettrici delle cellule T sono determinate dal tipo di molecole effettrici prodotte 384

9-27 Le citochine possono agire localmente o in siti periferici 385

9-28 Le cellule T esprimono in membrana la forma trimerica di molte citochine della famiglia del TNF 388

Riepilogo 388

**Citotossicità dei linfociti T 389**

9-29 Le cellule T citotossiche uccidono le cellule bersaglio attivando i meccanismi di apoptosi estrinseca e intrinseca 389

9-30 La via intrinseca dell'apoptosi è innescata dal rilascio di citocromo c dai mitocondri 391

9-31 Le proteine che inducono l'apoptosi sono contenute nei granuli delle cellule T CD8 citotossiche 392

9-32 Le cellule T citotossiche sono programmate per uccidere in modo specifico il loro bersaglio 393

9-33 Le cellule T citotossiche esplicano la loro attività anche mediante la produzione di citochine 393

Riepilogo 394

Riepilogo del Capitolo 9 394

Domande 395

Bibliografia 397

**Capitolo 10 La risposta immunitaria umorale 401**

**Attivazione delle cellule B da parte dell'antigene e cellule T helper 402**

10-1 L'attivazione della cellula B da parte degli antigeni coinvolge segnali derivanti dai recettori della cellula B, dai linfociti T<sub>FH</sub> e dagli antigeni microbici 402

10-2 Il co-legame del recettore della cellula B e della cellula T promuove una forte risposta anticorpale 404

10-3 Le cellule B che incontrano i loro antigeni migrano verso i confini tra le aree di cellule B e cellule T nei tessuti linfoidi secondari 405

10-4 Le cellule T esprimono molecole di superficie e citochine che attivano cellule B, che a loro volta promuovono il differenziamento dei linfociti T<sub>FH</sub> 408

10-5 Le plasmacellule che secernono anticorpi si differenziano dalle cellule B attivate 409

10-6	La seconda fase di una risposta immunitaria primaria delle cellule B avviene quando le cellule B attivate migrano ai follicoli e proliferano per formare i centri germinativi	410	10-24	I mastociti e i basofili legano le IgE tramite il recettore Fc $\epsilon$ ad alta affinità	439
10-7	Le cellule B dei centri germinativi vanno incontro a ipermutazioni somatiche della regione V e le cellule con le mutazioni che aumentano l'affinità per l'antigene sono selezionate	412	10-25	L'attivazione delle cellule accessorie mediata dalle IgE ha un ruolo importante nella resistenza alle infezioni da parassiti	441
10-8	La selezione positiva della cellula B del centro germinativo prevede il contatto con cellule T <sub>FH</sub> e il segnale mediato dal CD40L	414		Riepilogo	442
10-9	La citidina deaminasi indotta dall'attivazione (AID) introduce mutazioni nei geni trascritti nelle cellule B	416		Riepilogo del Capitolo 10	442
10-10	Meccanismi di riparo mismatch e per escissione di base contribuiscono all'ipermutazione somatica tramite AID	417		Domande	443
10-11	AID inizia la conversione di classe per permettere che lo stesso esone V <sub>H</sub> sia associato con diversi geni C <sub>H</sub> nel corso di una risposta immune	418		Bibliografia	444
10-12	Le citochine prodotte dalle cellule T <sub>FH</sub> dirigono la scelta dell'isotipo per lo scambio di classe nelle risposte T-dipendenti	420	<b>Capitolo 11 Dinamiche integrate dell'immunità innata e adattativa</b>		<b>449</b>
10-13	Le cellule B che sopravvivono nel centro germinativo si differenziano alla fine in plasmacellule o in cellule della memoria	421	<b>Integrazione dell'immunità innata e adattativa in risposta a specifici tipi di patogeno</b>		<b>450</b>
10-14	Alcuni antigeni batterici non hanno bisogno dell'aiuto delle cellule T per indurre le risposte delle cellule B	422	11-1	Il decorso di un'infezione può essere suddiviso in numerose fasi distinte	450
Riepilogo		424	11-2	I meccanismi effettrici reclutati per eliminare un antigene dipendono dall'agente infettivo	454
<b>Distribuzione e funzioni delle classi di immunoglobuline</b>		<b>425</b>		Riepilogo	456
10-15	Gli anticorpi di classe diversa hanno una distribuzione differente all'interno dell'organismo e svolgono funzioni effettrici distinte	426	<b>Le cellule T effettrici aumentano le funzioni effettrici delle cellule immuni innate</b>		<b>456</b>
10-16	I recettori polimerici per immunoglobuline si legano al dominio Fc degli anticorpi e li trasportano attraverso le barriere epiteliali	428	11-3	Le cellule T effettrici sono guidate nei diversi tessuti e nei siti di infezione dai cambiamenti nella loro espressione di molecole di adesione e dei recettori delle chemochine	457
10-17	Il recettore Fc neonatale trasporta le IgG attraverso la placenta e previene la secrezione di IgG dal corpo materno	429	11-4	Le cellule T effettrici patogeno-specifiche si concentrano nei siti di infezione mentre l'immunità acquisita progredisce	461
10-18	Gli anticorpi IgG e IgA ad alta affinità possono neutralizzare le tossine batteriche	429	11-5	Le cellule T <sub>H</sub> 1 coordinano e amplificano la risposta dell'ospite contro patogeni intracellulari tramite l'attivazione classica dei macrofagi	462
10-19	I complessi antigene-anticorpo attivano la via classica del complemento attraverso il legame con il C1q	432	11-6	L'attivazione dei macrofagi da parte delle cellule T <sub>H</sub> per evitare un danno tissutale	464
10-20	I recettori del complemento e i recettori Fc contribuiscono entrambi a rimuovere gli immunocomplessi dal circolo	433	11-7	L'attivazione cronica dei macrofagi ad opera delle cellule T <sub>H</sub> 1 media la formazione di granulomi contenenti patogeni intracellulari che non possono essere eliminati	465
Riepilogo		434	11-8	Difetti nell'immunità di tipo 1 rivelano il suo importante ruolo nell'eliminazione dei patogeni intracellulari	465
<b>Distruzione del patogeno rivestito di anticorpi, mediata dai recettori Fc</b>		<b>435</b>	11-9	Le cellule T <sub>H</sub> 2 coordinano le risposte di tipo 2 per espellere gli elminti intestinali e riparare il danno tissutale	466
10-21	I recettori Fc delle cellule accessorie trasmettono segnali specifici che variano a seconda della classe delle immunoglobuline	435	11-10	Le cellule T <sub>H</sub> 17 coordinano le risposte di tipo 3 per favorire l'eliminazione di batteri extracellulari e funghi	468
10-22	I recettori Fc sui fagociti sono attivati dagli anticorpi legati sulla superficie dei patogeni e rendono i fagociti capaci di fagocitare e distruggere i patogeni	437	11-11	Le cellule T effettrici differenziate continuano a rispondere ai segnali mentre svolgono le loro funzioni effettrici	470
10-23	I recettori Fc attivano le cellule NK che uccidono le cellule bersaglio opsonizzate dagli anticorpi	438	11-12	Le cellule T effettrici possono essere indotte a rilasciare citochine indipendentemente dal riconoscimento dell'antigene	471
			11-13	Le cellule T effettrici mostrano plasticità e cooperatività, che permettono l'adattamento durante le risposte contro un patogeno	472
			11-14	L'integrazione dell'immunità anticorpale e di quella cellulo-mediata è critica per la protezione contro molti tipi di patogeni	473
			11-15	Le risposte primarie delle cellule T CD8 ai patogeni possono avvenire in assenza dell'aiuto delle cellule T CD4	474

11-16	La risoluzione di un'infezione è accompagnata dalla morte della gran parte delle cellule effettrici e dalla generazione delle cellule della memoria	475	12-9	Le cellule che presentano l'antigene a livello intestinale captano l'antigene attraverso numerose vie diverse	509
Riepilogo		476	12-10	Le IgA secretorie sono la classe di anticorpi associata al sistema immunitario delle mucose	510
<b>Memoria immunologica</b>		<b>477</b>	12-11	Processi indipendenti dai linfociti T possono contribuire alla produzione di IgA in alcune specie animali	513
11-17	Dopo un'infezione o una vaccinazione, la memoria immunologica ha una vita lunga	477	12-12	Il deficit di IgA è relativamente comune nell'uomo, ma può essere compensato dalle IgM secretorie	513
11-18	Le risposte delle cellule B di memoria sono più rapide e hanno maggiore affinità per l'antigene rispetto a quelle delle cellule naive	479	12-13	La lamina propria intestinale contiene linfociti T sensibilizzati dall'antigene e popolazioni di cellule linfoidee innate non canoniche	514
11-19	Durante le risposte immunitarie secondarie le cellule B di memoria possono rientrare nei centri germinativi, e andare incontro ad ipermutazione somatica aggiuntiva e maturazione dell'affinità	480	12-14	L'epitelio intestinale è un compartimento del tutto unico del sistema immunitario	515
11-20	I tetrameri MHC identificano le cellule T di memoria, che sono presenti ad una frequenza superiore rispetto a quella delle cellule T naive per lo stesso antigene	481	Riepilogo		518
11-21	Le cellule di memoria derivano da cellule T effettrici che mantengono la sensibilità all'IL-7 o all'IL-15	482	<b>La risposta immunitaria mucosale alle infezioni e la regolazione delle risposte immunitarie a livello delle mucose</b>		<b>518</b>
11-22	Le cellule T di memoria sono eterogenee e includono cellule centrali di memoria, cellule effettrici di memoria, e sottopopolazioni residenti nei tessuti	483	12-15	I patogeni enterici causano una risposta infiammatoria locale e lo sviluppo di un'immunità protettiva	519
11-23	L'aiuto della cellula T CD4 è necessario per le cellule T CD8 di memoria e coinvolge la trasmissione del segnale del CD40 e dell'IL-2	486	12-16	I patogeni inducono risposte immunitarie adattative quando vengono scavalcate le difese innate	522
11-24	Negli individui immunizzati la risposta secondaria e quelle successive sono attribuibili principalmente ai linfociti di memoria	488	12-17	Le risposte dei linfociti T effettori a livello intestinale proteggono la funzione dell'epitelio	522
Riepilogo		489	12-18	Il sistema immunitario associato alle mucose deve mantenere la tolleranza verso gli antigeni estranei innocui	523
Riepilogo del Capitolo 11		490	12-19	L'intestino sano contiene un'enorme quantità di batteri necessari per il mantenimento dello stato di salute	524
Domande		491	12-20	I compartimenti innato ed acquisito del sistema immunitario controllano il microbioma prevenendo l'infiammazione senza tuttavia compromettere la capacità locale di reagire contro i microrganismi invasori	525
Bibliografia		492	12-21	Il microbioma intestinale gioca un ruolo primario nel modellare la funzione immunitaria intestinale e sistemica	527
<b>Capitolo 12 Il sistema immunitario delle mucose</b>		<b>497</b>	12-22	Una risposta immunitaria verso i batteri commensali provoca malattia intestinale	528
<b>La natura e la struttura del sistema immunitario delle mucose</b>		<b>497</b>	Riepilogo		529
12-1	Il sistema immunitario delle mucose protegge le superfici interne dell'organismo	497	Riepilogo del Capitolo 12		530
12-2	Le cellule del sistema immunitario delle mucose sono sia localizzate in compartimenti anatomici definiti che disseminate in tutti i tessuti mucosi	500	Domande		530
12-3	L'intestino ha vie e meccanismi distinti di captazione dell'antigene	503	Bibliografia		531
12-4	Il sistema immunitario delle mucose contiene un gran numero di linfociti effettori anche in assenza di malattia	504	<b>PARTE V IL SISTEMA IMMUNITARIO IN STATO DI SALUTE E MALATTIA</b>		
12-5	La circolazione dei linfociti nel contesto del sistema immunitario associato alle mucose è controllata da molecole di adesione tessuto-specifiche e da recettori per chemochine	505	<b>Capitolo 13 Deficit dei meccanismi di difesa dell'ospite</b>		<b>537</b>
12-6	La sensibilizzazione dei linfociti in un certo tessuto mucosale può indurre immunità protettiva in corrispondenza di altre superfici mucosali	506	<b>Le malattie da immunodeficienza</b>		<b>537</b>
12-7	Popolazioni diverse di cellule dendritiche controllano le risposte immunitarie a livello delle mucose	507	13-1	Una storia di infezioni ripetute suggerisce una diagnosi di immunodeficienza	538
12-8	I macrofagi e le cellule dendritiche hanno ruoli differenti nelle risposte immunitarie a livello delle mucose	509	13-2	Le immunodeficienze primitive sono causate da difetti genici ereditari	538
			13-3	I deficit della differenziazione dei linfociti T possono causare immunodeficienze combinate gravi	539
			13-4	La SCID può essere anche causata da deficit del ciclo delle purine	542
			13-5	I deficit del riarrangiamento dei geni del recettore dell'antigene causano la SCID	542

13-6	I deficit della trasmissione del segnale dal recettore dell'antigene dei linfociti T possono causare un'immunodeficienza grave	543	13-25	HIV è un retrovirus che causa un'infezione cronica che progredisce con il tempo verso l'AIDS	578
13-7	I deficit genici delle funzioni timiche che bloccano lo sviluppo dei linfociti T causano immunodeficienze gravi	543	13-26	HIV infetta e si replica nelle cellule del sistema immunitario	578
13-8	I deficit dello sviluppo dei linfociti B determinano deficienze nella produzione di anticorpi che compromettono l'eliminazione dei batteri extracellulari	545	13-27	I linfociti T CD4 attivati sono la fonte principale di replicazione virale	582
13-9	Le immunodeficienze possono essere causate da difetti dell'attivazione e della funzione dei linfociti B o T	547	13-28	L'infezione da HIV si trasmette attraverso differenti vie	583
13-10	I deficit dei geni che codificano le citochine responsabili della differenziazione dei linfociti T <sub>H</sub> 1 e T <sub>H</sub> 17, e i loro recettori, permettono di individuare con precisione i normali processi di difesa dell'ospite contro differenti microrganismi	550	13-29	Le varianti di HIV con tropismo per differenti corecettori hanno un diverso comportamento nella trasmissione e nella progressione dell'infezione	583
13-11	Anomalie geniche dei meccanismi di citotossicità dei linfociti causano linfoproliferazione e risposte infiammatorie non controllate in risposta alle infezioni virali	552	13-30	Il deficit genetico di CCR5 conferisce resistenza all'infezione da HIV	586
13-12	La sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X è associata con l'infezione letale da virus di Epstein-Barr e con lo sviluppo di linfomi	553	13-31	La risposta immunitaria controlla ma non elimina HIV	586
13-13	I deficit dello sviluppo delle cellule dendritiche possono causare immunodeficienza	555	13-32	Il tessuto linfoide è il principale serbatoio dell'infezione da HIV	588
13-14	I deficit dei componenti del complemento e delle sue proteine regolatorie compromettono l'immunità umorale e causano un danno tissutale	555	13-33	Le variazioni genetiche dell'ospite possono modificare la velocità di progressione della malattia	589
13-15	I deficit dei fagociti causano infezioni batteriche diffuse	557	13-34	La distruzione delle funzioni immunitarie, come effetto dell'infezione da HIV, causa un aumento della suscettibilità alle infezioni opportunistiche e infine la morte	590
13-16	Le mutazioni delle molecole che regolano l'infiammazione possono causare risposte infiammatorie non controllate e dar luogo alle "malattie autoinfiammatorie"	559	13-35	I farmaci che bloccano la replicazione di HIV determinano una rapida diminuzione del titolo del virus e un aumento dei linfociti T CD4	591
13-17	Il trapianto di cellule staminali emopoietiche o la terapia genica possono essere utili per correggere deficit genetici	561	13-36	Nel corso dell'infezione HIV accumula molte mutazioni che causano la comparsa di varianti farmaco-resistenti	594
13-18	Le immunodeficienze secondarie rappresentano la principale causa di infezione	562	13-37	La vaccinazione contro HIV è una soluzione attraente, ma presenta molte difficoltà	594
Riepilogo		563	13-38	Prevenzione ed educazione sono importanti per controllare la diffusione di HIV e dell'AIDS	596
<b>Evasione e sovversione delle difese immunitarie</b>		<b>563</b>	Riepilogo		597
13-19	I batteri extracellulari hanno sviluppato differenti strategie per sfuggire al riconoscimento da parte dei recettori per profili molecolari e alla distruzione ad opera di anticorpi, complemento e peptidi antimicrobici	564	Riepilogo del Capitolo 13		597
13-20	I batteri intracellulari possono evadere la risposta immunitaria riparandosi all'interno dei fagociti	567	Domande		598
13-21	Anche i protozoi possono evadere la risposta immunitaria	568	Bibliografia		599
13-22	I virus a RNA utilizzano diversi meccanismi di variazione per mantenersi sempre un passo avanti alla risposta immunitaria adattativa	570	<b>Capitolo 14 Allergie e malattie allergiche</b>		<b>605</b>
13-23	I virus a DNA utilizzano diversi meccanismi per evadere la risposta dei linfociti NK e dei linfociti T citotossici	572	<b>IgE e malattie allergiche mediate da IgE</b>		<b>606</b>
13-24	Alcuni virus latenti persistono in vivo cessando di replicare, fino a quando la risposta immunitaria si riduce	575	14-1	La sensibilizzazione implica il cambio di classe per la produzione delle IgE al primo contatto con l'allergene	607
Riepilogo		576	14-2	Molti tipi di antigeni sono in grado di provocare sensibilizzazione allergica ma le proteasi rappresentano gli antigeni sensibilizzanti più comuni	609
<b>La sindrome da immunodeficienza acquisita</b>		<b>577</b>	14-3	Fattori genetici contribuiscono allo sviluppo della malattia allergica mediata da IgE	610
			14-4	Fattori ambientali possono interagire con la suscettibilità genetica per causare malattie allergiche	612
			14-5	Le cellule T regolatorie possono controllare le risposte allergiche	614
			Riepilogo		615
			<b>I meccanismi effettori nelle reazioni allergiche mediate</b>		<b>615</b>
			14-6	La maggioranza delle IgE è legata a cellule e attiva meccanismi effettori del sistema immunitario attraverso vie diverse da quelle indotte da altri isotipi anticorpali	615

14-7	I mastociti si trovano nei tessuti e coordinano lo sviluppo delle reazioni allergiche	617	15-9	Le malattie autoimmuni possono essere classificate come malattie sistemiche oppure organo-specifiche	655
14-8	Gli eosinofili e i basofili causano infiammazione e danno tissutale nelle reazioni allergiche	619	15-10	Aspetti diversi del sistema immunitario sono tipicamente coinvolti nella malattia autoimmune	656
14-9	Le reazioni allergiche IgE-mediate hanno un'insorgenza rapida ma possono anche portare a risposte croniche	620	15-11	La malattia autoimmune cronica si sviluppa attraverso un feedback positivo derivato dall'infiammazione, dall'incapacità di eliminare gli antigeni self e da un'espansione della risposta autoimmune	659
14-10	L'allergene introdotto nel circolo sanguigno può causare l'anafilassi	622	15-12	Sia gli anticorpi che le cellule T possono provocare danno tissutale nelle malattie autoimmuni	661
14-11	L'inalazione dell'allergene è associata con lo sviluppo di rinite e asma	624	15-13	Gli autoanticorpi contro le cellule ematiche provocano la loro distruzione	663
14-12	L'allergia a determinati cibi causa sia reazioni sistemiche che sintomi localizzati all'intestino	626	15-14	La fissazione del complemento a dosi sublitiche sulle cellule dei tessuti stimola una forte risposta infiammatoria	663
14-13	La malattia allergica IgE-mediata può essere trattata inibendo il processo effettore che genera i sintomi o con tecniche di desensibilizzazione che hanno lo scopo di ripristinare la tolleranza all'allergene	627	15-15	Gli autoanticorpi contro i recettori provocano la malattia attivando o inibendo la funzione recettoriale	664
Riepilogo		630	15-16	Gli autoanticorpi contro antigeni extracellulari causano un danno mediato dall'infiammazione	665
<b>Malattie allergiche non mediate da IgG</b>		<b>630</b>	15-17	Cellule T specifiche per autoantigeni possono causare un danno tissutale diretto e sostenere le risposte autoanticorpali	667
14-14	Le reazioni di ipersensibilità non IgE dipendenti indotte da farmaci in individui sensibili si verificano attraverso il legame del farmaco alla superficie di cellule ematiche non circolanti	630	Riepilogo		670
14-15	Gli immunocomplessi, che si formano dopo la somministrazione di grandi quantità di antigeni scarsamente catabolizzati, sono causa di malattie sistemiche	630	<b>Le basi genetiche e ambientali dell'autoimmunità</b>		<b>671</b>
14-16	Le reazioni di ipersensibilità possono essere mediate da linfociti T <sub>H</sub> 1 e T CD8 citotossici	632	15-18	Le malattie autoimmuni hanno alla base una forte componente genetica	671
14-17	La malattia celiaca ha le caratteristiche di una risposta allergica e dell'autoimmunità	636	15-19	Numerosi approcci hanno permesso di elucidare le basi genetiche dell'autoimmunità	672
Riepilogo		638	15-20	Molti geni che predispongono all'autoimmunità rientrano in categorie che possono influenzare uno o più meccanismi di tolleranza	675
Riepilogo del Capitolo 14		638	15-21	Un difetto a carico di un singolo gene può causare la malattia autoimmune	676
Domande		639	15-22	I geni MHC hanno un ruolo importante nel controllo della suscettibilità alla malattia autoimmune	678
Bibliografia		640	15-23	Le varianti geniche che compromettono le risposte immunitarie innate possono predisporre alla malattia infiammatoria cronica mediata dalle cellule T	680
<b>Capitolo 15 Autoimmunità e trapianto</b>		<b>645</b>	15-24	Eventi esterni possono dare inizio all'autoimmunità	681
<b>Il mantenimento e la rottura della tolleranza al self</b>		<b>645</b>	15-25	L'infezione può portare alla malattia autoimmune perché fornisce un ambiente che favorisce l'attivazione dei linfociti	682
15-1	Una funzione fondamentale del sistema immunitario è di discriminare il self dal non self	645	15-26	La cross-reattività fra molecole self e molecole estranee dei patogeni può portare a risposte anti-self e alla malattia autoimmune	683
15-2	Meccanismi multipli di tolleranza normalmente impediscono l'autoimmunità	647	15-27	Farmaci e tossine possono causare sindromi autoimmuni	684
15-3	Il primo meccanismo di induzione della tolleranza al self è rappresentato dalla delezione centrale o inattivazione dei linfociti neoformati	648	15-28	Eventi casuali possono essere necessari per l'insorgenza dell'autoimmunità	685
15-4	I linfociti che legano antigeni self con affinità relativamente bassa in genere li ignorano ma, in alcune circostanze, possono essere attivati	649	Riepilogo		685
15-5	Gli antigeni presenti nei siti immunologicamente privilegiati non inducono attacchi immunitari, ma possono fungere da bersaglio	650	<b>Risposte agli alloantigeni e rigetto del trapianto</b>		<b>685</b>
15-6	Cellule T autoreattive che esprimono particolari citochine possono essere non patogeniche o possono sopprimere i linfociti patogenici	651	15-29	Il rigetto dei trapianti è una risposta immunitaria mediata principalmente da cellule T	686
15-7	Le risposte autoimmuni possono essere controllate a vari stadi dalle cellule T regolatorie	652	15-30	Il rigetto del trapianto è causato principalmente dalla forte reazione immunitaria contro le molecole MHC non self	686
Riepilogo		653	15-31	Nei trapianti con MHC identico il rigetto è causato da peptidi di altri alloantigeni legati a molecole MHC del trapianto	688
<b>Malattie autoimmuni e meccanismi patogenetici</b>		<b>654</b>			
15-8	Le risposte immunitarie acquisite specifiche contro gli antigeni self possono provocare malattie autoimmuni	654			

15-32	Ci sono due modi per presentare gli alloantigeni del trapianto ai linfociti T del ricevente	688	16-15	Gli antigeni tumorali possono essere riconosciuti dalle cellule T e sono alla base delle immunoterapie	722
15-33	Gli anticorpi che reagiscono con l'endotelio provocano il rigetto iperacuto del trapianto	690	16-16	Le cellule T che esprimono recettori chimerici per l'antigene sono un trattamento efficace in alcune leucemie	725
15-34	Il rigetto tardivo degli organi trapiantati è causato da un danno cronico	691	16-17	Gli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni tumorali, da soli o coniugati a tossine, possono controllare la crescita del tumore	726
15-35	Diversi organi sono comunemente trapiantati nella pratica clinica	692	16-18	L'aumento della risposta immunitaria ai tumori con la vaccinazione sembra essere promettente per la prevenzione e la terapia delle neoplasie maligne	728
15-36	L'opposto della reazione di rigetto è la malattia del trapianto contro l'ospite	692	16-19	Il blocco del punto di controllo può aumentare le risposte immunitarie ai tumori esistenti	729
15-37	Le cellule T regolatorie sono coinvolte nelle risposte immunitarie alloreattive	695		Riepilogo	730
15-38	Il feto è un allotrapianto che è ripetutamente tollerato	695		<b>La lotta contro le malattie infettive con la vaccinazione</b>	<b>731</b>
	Riepilogo	696	16-20	I vaccini possono essere basati su patogeni attenuati o su materiale proveniente da organismi uccisi	732
	Riepilogo del Capitolo 15	697	16-21	I vaccini più efficaci generano anticorpi che prevengono il danno causato dalle tossine o che neutralizzano il patogeno e fermano l'infezione	733
	Domande	698	16-22	I vaccini efficaci devono indurre una protezione che duri a lungo, essere sicuri e non costosi	734
	Bibliografia	699	16-23	I vaccini con virus vivi attenuati sono solitamente più potenti dei vaccini con virus "uccisi" e possono essere resi più sicuri dall'uso della tecnologia del DNA ricombinante	735
	<b>Capitolo 16 Modulazione della risposta immunitaria</b>	<b>703</b>	16-24	Vaccini con microrganismi vivi e attenuati si possono ottenere dalla selezione di batteri non patogeni o alterati o creando parassiti geneticamente attenuati (GAP)	736
	<b>Trattamento delle risposte immunitarie indesiderate</b>	<b>703</b>	16-25	La via di introduzione del vaccino è importante per l'efficacia protettiva	737
16-1	I corticosteroidi sono potenti farmaci antinfiammatori che influenzano la trascrizione di molti geni	704	16-26	La vaccinazione contro <i>Bordetella pertussis</i> illustra l'importanza che un vaccino sia percepito come sicuro	738
16-2	I farmaci citotossici inducono immunosoppressione uccidendo le cellule in replicazione e provocano gravi effetti collaterali	705	16-27	Dalla comprensione di come le cellule T e B cooperino durante la risposta immunitaria sono stati messi a punto vaccini coniugati	739
16-3	Ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina e inibitori di JAK sono potenti agenti immunosoppressivi che interferiscono con la trasmissione del segnale nelle cellule T	706	16-28	I vaccini basati su peptidi possono indurre una immunità protettiva, ma richiedono adiuvanti e devono essere introdotti nelle cellule e nei compartimenti cellulari appropriati per essere efficaci	740
16-4	Gli anticorpi diretti contro gli antigeni della membrana cellulare possono essere usati per eliminare sottopopolazioni linfocitarie o per inibire funzioni linfocitarie	708	16-29	Gli adiuvanti sono importanti per aumentare l'immunogenicità dei vaccini, ma pochi sono approvati per l'uso nell'uomo	742
16-5	Gli anticorpi possono essere modificati per ridurre il loro potenziale immunogenico per la terapia nell'uomo	709	16-30	L'immunità protettiva può essere indotta dalla vaccinazione basata sul DNA	742
16-6	Gli anticorpi monoclonali possono essere usati per prevenire il rigetto dell'allotrapianto	710	16-31	La vaccinazione e il blocco del punto di controllo possono essere utili per controllare le infezioni croniche in atto	743
16-7	La deplezione dei linfociti autoreattivi può curare le malattie autoimmuni	712		Riepilogo	744
16-8	Farmaci biologici che bloccano TNF- $\alpha$ , IL-1 o IL-6 possono alleviare le malattie autoimmuni	713		Riepilogo del Capitolo 16	745
16-9	Gli agenti biologici possono bloccare la migrazione cellulare nei siti di infiammazione e ridurre le risposte immunitarie	714		Domande	745
16-10	Il blocco delle vie di costimolazione che attivano i linfociti può essere usato per curare le malattie autoimmuni	715		Bibliografia	746
16-11	Alcuni farmaci di uso comune hanno proprietà immunomodulatrici	715		<b>APPENDICI</b>	
16-12	La somministrazione controllata dell'antigene può essere usata per influenzare la risposta immunitaria verso quel determinato antigene	716		<b>Appendice I Gli strumenti dell'immunologo</b>	<b>753</b>
	Riepilogo	717		A-1 Immunizzazione	753
	<b>L'uso della risposta immunitaria contro i tumori</b>	<b>718</b>			
16-13	Lo sviluppo delle tecniche di trapianto di tumori nel topo ha portato alla scoperta delle risposte immunitarie protettive verso i tumori	718			
16-14	I tumori sono modificati dal sistema immunitario quando evolvono e possono sfuggire al rigetto in molti modi	719			

A-2	Risposta anticorpale	756	di cellule T mediante la valutazione delle citochine prodotte o l'espressione di fattori trascrizionali	777	
A-3	Cromatografia per affinità	757			
A-4	Saggio radioimmunologico (RIA), saggio immunoenzimatico (ELISA) e saggi di inibizione competitiva	757	A-24	Identificazione della specificità del recettore delle cellule T usando i tetrameri MHC: peptide	780
A-5	Emoagglutinazione e tipizzazione del sangue	759	A-25	Saggi con biosensori per misurare la percentuale di associazione e dissociazione di recettori antigenici per i loro ligandi	781
A-6	Test di Coombs e la determinazione dell'incompatibilità di Rhesus	760	A-26	Stimolazione della proliferazione dei linfociti	782
A-7	Anticorpi monoclonali	761	A-27	Misurazione dell'apoptosi	783
A-8	Librerie fagiche per la produzione delle regioni V degli anticorpi	762	A-28	Saggi per cellule T citotossiche	784
A-9	Generazione di anticorpi monoclonali umani da individui vaccinati	763	A-29	Saggi per cellule T CD4	786
A-10	Microscopia e imaging con l'uso di sonde fluorescenti	764	A-30	Trasferimento dell'immunità protettiva	786
A-11	Microscopia immunoelettronica	765	A-31	Trasferimento acquisito di linfociti	787
A-12	Immunoistochimica	766	A-32	Trasferimento delle cellule staminali ematopoietiche	788
A-13	Immunoprecipitazione e co-immunoprecipitazione	766	A-33	Somministrazione in vivo di anticorpi	789
A-14	Immunoblotting (Western blotting)	768	A-34	Topi transgenici	790
A-15	L'uso di anticorpi nell'isolamento e la caratterizzazione di complessi multiproteici mediante spettrometria di massa	768	A-35	Eliminazione mirata di un gene (knockout)	790
A-16	Isolamento dei linfociti dal sangue periferico tramite il gradiente di densità	770	A-36	Knockdown di espressione genica mediante interferenza dell'RNA (RNA interference, RNAi)	794
A-17	Isolamento dei linfociti da altri tessuti	770	Appendice II	Antigeni CD	795
A-18	Citofluorimetria e analisi con il FACS	771	Appendice III	Citochine e i loro recettori	815
A-19	Isolamento dei linfociti usando biglie magnetiche rivestite da anticorpi	774	Appendice IV	Chemochine e i loro recettori	818
A-20	Isolamento di linee cellulari T omogenee	774	Biografie		820
A-21	Colture con diluizione limite	775	Ringraziamenti per le fotografie		821
A-22	Saggio ELISPOT	777	Glossario		822
A-23	Identificazione di sottopopolazioni funzionali		Indice analitico		866

