

Immunità acquisita

Rispetto all'immunità naturale, l'*immunità acquisita* (o *specifica*), rappresenta un sistema di difesa più sofisticato, costituito da meccanismi che vengono indotti o stimolati dall'esposizione all'antigene, sono strettamente specifici per le diverse molecole e la loro intensità ed efficacia è incrementata da ripetute esposizioni. Caratteristica del tutto particolare e unica del sistema immunitario specifico è inoltre la capacità di discriminare tra antigeni esogeni e antigeni autologhi. L'immunità acquisita ha pertanto il ruolo di potenziare la risposta immunitaria naturale, amplificando, orientando e focalizzando tale risposta nei confronti dell'agente estraneo. Possiamo schematicamente distinguere due tipi di immunità specifica: l'*immunità umorale*, rappresentata dagli anticorpi, interviene nella risposta ad antigeni extracellulari, mentre l'*immunità cellulo-mediata* è coinvolta nell'eliminazione di cellule infettate da microrganismi intracellulari, quali i virus, miceti ed alcune specie di batteri e di cellule neoplastiche.

La *risposta immunitaria specifica* prevede come prima fase la *processazione* degli antigeni da parte di cellule macrofagiche e dendritiche, (*APC, antigen presenting cells*) e la *presentazione* ai linfociti T e B che provvedono al *riconoscimento* mediante recettori specifici (TCR e BCR, T e B cell receptor) espressi sulla membrana cellulare. Il legame dell'antigene a questi recettori, determina l'*attivazione*, la *proliferazione* e la *differenziazione* in *cellule effettrici*. In seguito all'allontanamento dell'antigene la risposta immunitaria gradualmente si esaurisce. Alcune cellule, prodotte durante l'espansione clonale, vanno incontro ad una fase di differenziazione in *cellule memoria*, che sono in grado ad un eventuale nuovo incontro con lo stesso antigene, di rispondere più rapidamente, con selettività ed efficienza. Questa capacità viene sfruttata con le vaccinazioni per suscitare uno stato di immunizzazione attiva nei confronti di agenti infettivi.

I linfociti

I più importanti elementi cellulari dell'immunità acquisita sono i linfociti, uniche cellule dell'organismo in grado di riconoscere specificamente antigeni diversi, grazie a recettori espressi sulla membrana cellulare. Ogni individuo possiede un elevato numero di cloni linfocitari, ciascuno dei quali derivato da un singolo precursore ed esprime un recettore per un antigene diverso da quello di tutti gli altri cloni linfocitari, e capace di riconoscere un unico determinante antigenico. Il legame dell'antigene al recettore specifico seleziona il clone linfocitario con la maggiore affinità e lo attiva, stimolandone la proliferazione e la differenziazione.

I *linfociti B* sono le uniche cellule capaci di produrre anticorpi, inizialmente espressi sulla membrana cellulare, come recettori per l'antigene. Queste cellule hanno sviluppato complessi meccanismi genetici, che permettono la sintesi di un elevato numero di anticorpi differenti partendo da un pool genico per le immunoglobuline relativamente ristretto. Ne deriva un repertorio anticorpale altamente diversificato, che conferisce al sistema immunitario la capacità di riconoscere una enorme quantità di antigeni differenti. L'interazione dell'antigene con gli anticorpi di membrana rappresenta l'evento iniziale della attivazione dei linfociti B. Questa necessita però di un secondo segnale attivatorio, rappresentato da citochine, prodotte da una sottopopolazione di linfociti T, i *linfociti T helper*, che stimolano la proliferazione e la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule. Le plasmacellule rappresentano lo stadio finale della differenziazione dei linfociti B e hanno il compito di sintetizzare elevate quantità di anticorpi in forma solubile, non più legati alla membrana cellulare.

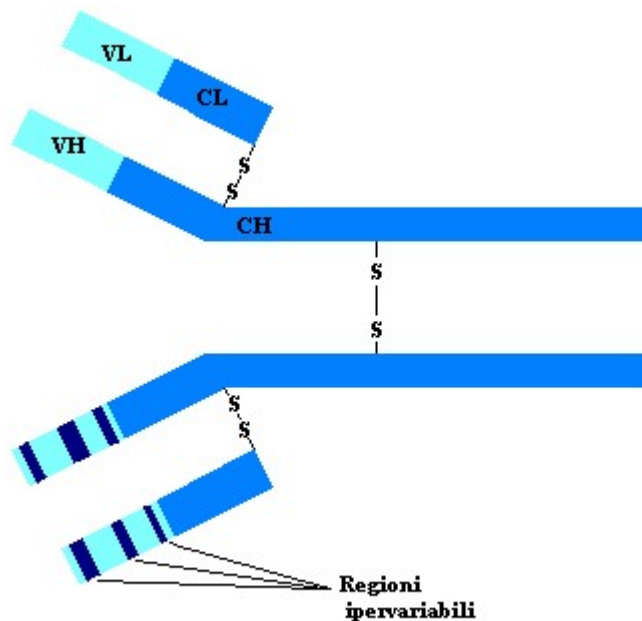
I *linfociti T* non producono anticorpi e il loro recettore di membrana è costituito da alcune molecole di superficie, che possiedono una parziale omologia di sequenza con le immunoglobuline e che insieme costituiscono il *T cell receptor (TCR)*. I linfociti T riconoscono esclusivamente antigeni

espressi sulla superficie di altre cellule. Il TCR infatti è in grado di legarsi a peptidi estranei solo in forma complessata a proteine di membrana, codificate dai geni del *complesso maggiore di istocompatibilità* (MHC) e sintetizzate dalle cellule bersaglio e dalle cellule presentanti l'antigene. Esistono due sottopopolazioni funzionalmente distinte di linfociti T. I linfociti T **helper** hanno il compito di promuovere la risposta immunitaria attraverso la produzione di **citochine** di due tipi: quelle che stimolano altri linfociti T e i macrofagi (*IL-1*, *IL-2*, *IFN- γ*) e quelle che stimolano soprattutto i linfociti B (*IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10*). Le due popolazioni di linfociti con profilo citochinico differente sono denominate *Th1* e *Th2*. I **linfociti T citotossici** (CTL) sono in grado di eliminare cellule infettate o cellule neoplastiche che esprimono sulla loro membrana antigeni estranei, legati a molecole MHC.

Il **complesso maggiore di istocompatibilità** è una regione del DNA costituita da geni altamente polimorfi, i cui prodotti vengono suddivisi in due classi. Ogni cellula T riconosce antigeni estranei legati a molecole MHC di un'unica classe. Le molecole MHC di classe I sono presenti su praticamente tutti i tipi cellulari e vengono in genere espresse sulla membrana legate a peptidi sintetizzati dalla cellula stessa, in seguito all'infezione da parte di microrganismi intracellulari oppure alla trasformazione neoplastica. Questo rende le cellule infette riconoscibili da parte dei linfociti T citotossici, che esprimono molecole *CD8*, le quali possiedono un'elevata affinità per le molecole MHC di classe I. Le molecole MHC di classe II sono invece espresse soltanto da cellule coinvolte nella risposta immunitaria, quali i fagociti mononucleati, le cellule dendritiche, i linfociti B e le cellule endoteliali. Questi tipi cellulari sono in grado di endocitare antigeni extracellulari, di processarli al loro interno e di presentarli sulla loro membrana cellulare legati alle molecole MHC di classe II, fungendo da APC (**cellule presentanti l'antigene**). I linfociti T helper possiedono una molecola di superficie, il *CD4*, che li rende capaci di riconoscere antigeni legati a molecole MHC di classe II.

Gli anticorpi

Le **immunoglobuline (Ig)** sono proteine costituite da due paia di **catene leggere (L)** e **catene pesanti (H)** unite tra loro da ponti disolfuro. Ciascuna catena possiede una regione costante (C) e una regione variabile (V). La porzione costante della catena pesante costituisce una regione (Fc) che determina l'isotipo ed è responsabile delle funzioni effettrici della molecola. La porzione variabile invece è diversa per ogni anticorpo ed è deputata al riconoscimento dell'antigene (vedere figura). Le Ig esistono in forma solubile o come recettori di superficie dei linfociti B, costituendo una parte essenziale del B cell receptor (BCR). Tale recettore ha funzioni di riconoscimento e di mediazione di processi di differenziazione, maturazione, attivazione, proliferazione e produzione di Ig da parte dei linfociti B.



Nell'uomo esistono cinque classi di immunoglobuline, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Le immunoglobuline **G (IgG)**, di cui esistono quattro sottoclassi, sono quantitativamente le più rappresentate nel siero ma sono presenti anche a livello extravascolare, vengono prodotte durante la risposta secondaria, attivano il complemento attraverso la via classica. Svolgono un ruolo opsonizzante i microrganismi favorendone la fagocitosi mediante recettori specifici ($Fc\gamma RI$) per il frammento Fc delle IgG espressi sulle membrane cellulari di neutrofili e macrofagi. Il legame delle IgG sulla superficie di cellule estranee aumenta l'efficienza della lisi cellulare da parte di *linfociti NK* (ADCC), mediante un recettore a bassa affinità espresso da queste cellule il $Fc\gamma III$. Altri recettori a bassa affinità ($Fc\gamma RII$) sono espressi da monociti, macrofagi, neutrofili, eosinofili, piastrine e linfociti B. Questi recettori facilitano l'eliminazione degli immunocomplessi circolanti da parte delle cellule fagocitiche.

Le **IgM** sono Ig pentameriche a distribuzione intravascolare; attivano la via classica del complemento molto efficientemente. Rappresentano il primo livello di difesa anticorpale contro le infezioni, in quanto compaiono precocemente nella vita fetale, indipendentemente dalla stimolazione antigenica, dando origine agli anticorpi naturali caratterizzati dalla polireattività; sono sintetizzate durante la risposta primaria; sono le prime Ig espresse sulla membrana durante la maturazione/differenziazione dei linfociti B, coespresse con le **IgD**, la cui funzione fondamentale si esplica durante i processi differenziativi nella fase che precede l'incontro con l'antigene.

Le **IgA** sono presenti in basse quantità nel siero, ma si concentrano elettivamente a livello delle mucose e dei secreti (saliva, lacrime, muco bronchiale, secreti gastroenterici, ecc.), dove sono presenti in forma dimerica, prodotte da plasmacellule localizzate nei tessuti linfoide associati alle mucose (MALT). Le cellule epiteliali mucose sono dotate di uno speciale meccanismo che permette loro di secernere attivamente IgA, dopo averle endocitate grazie ad un recettore specifico presente sulla loro membrana cellulare ($Fc\alpha R$). La funzione delle IgA è quindi quella di proteggere le superfici mucose dell'organismo esposte verso l'esterno dall'attacco di microrganismi.

Le **IgE** intervengono nella risposta alle infestazioni parassitarie, mediante interazione con recettori specifici espressi dagli eosinofili ($Fc\epsilon RII$) e dai mastociti ($Fc\epsilon RI$), dei quali stimolano la degranulazione, con liberazione di potenti mediatori vasoattivi, proinfiammatori e citotossici. Inoltre le IgE sono responsabili delle reazioni da ipersensibilità immediata con meccanismo analogo (vedere le patologie allergiche).