

## Immunita' Innata:

1. Il sistema del Complemento
2. Meccanismi antivirali

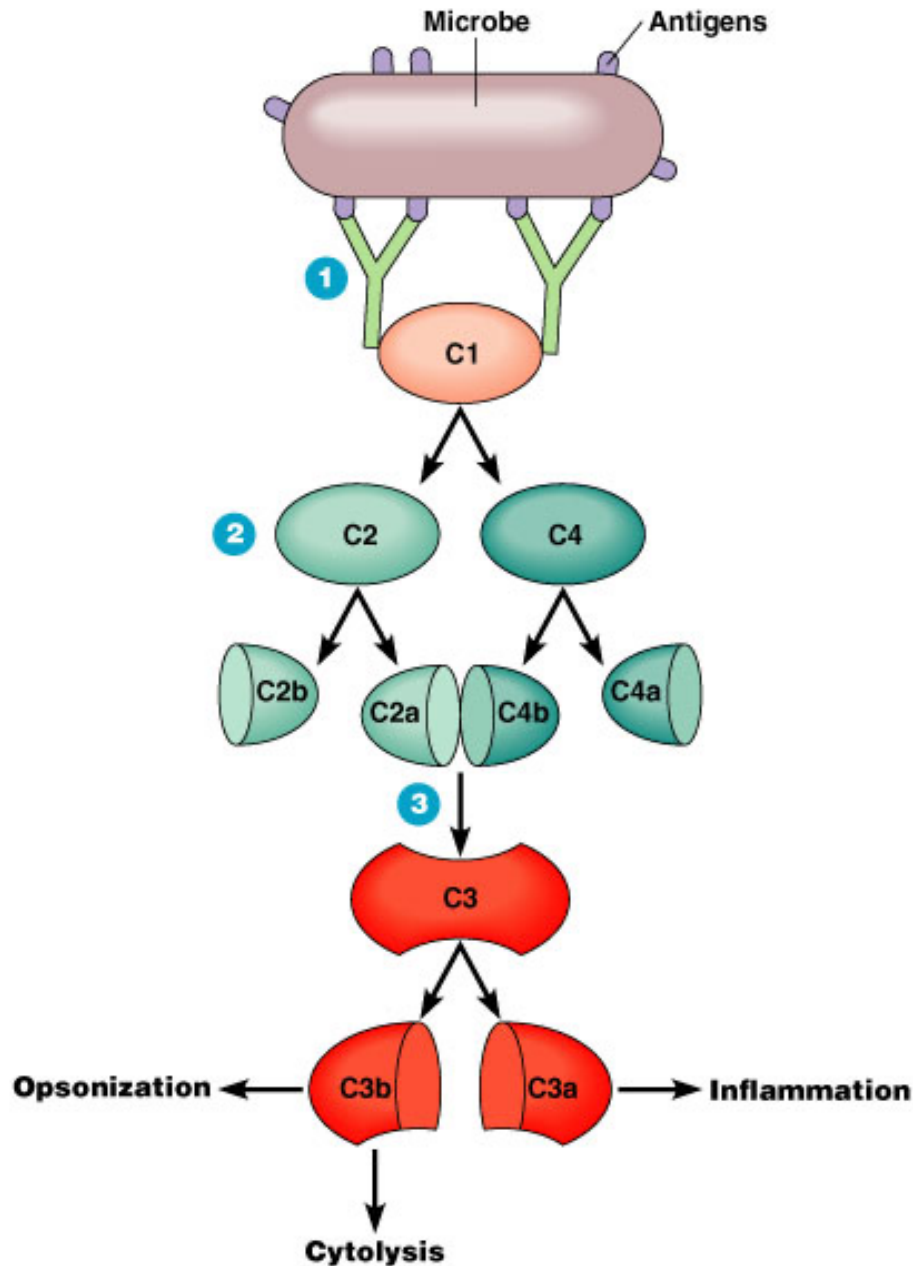
# Il Complemento

- Venne definito “complemento” una frazione del siero capace di potenziare (complementare) l’attività opsonizzante degli anticorpi.
- E’ un sistema di difesa innato ed inducibile
- E’ attivato da una cascata enzimatica costituito da proteasi sieriche
- Un ruolo di primaria importanza e’ rivestito dall’enzima C3 convertasi

# Il sistema del complemento

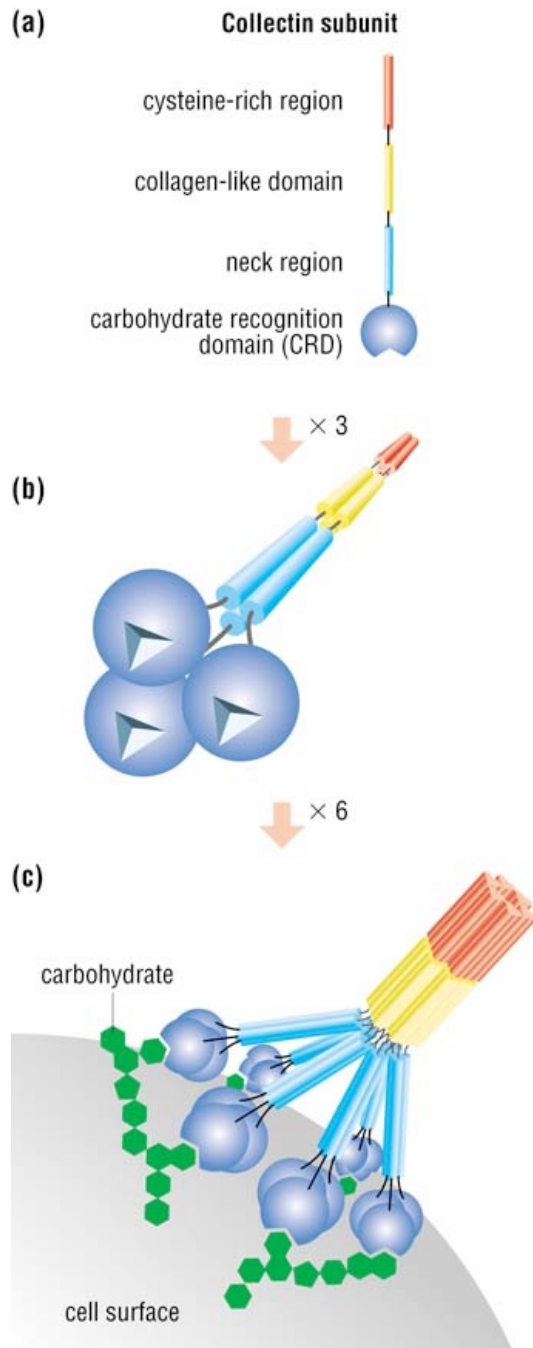
- L'attivazione del complemento puo' avvenire attraverso tre vie:
  - via classica
  - via lectinica
  - via alternativa

# Via classica



Inizia con il legame del primo componente, C1q, direttamente alla parete del microbo o indirettamente al dominio Fc delle Ig. Il legame di C1q alla parete batterica innesca la cascata enzimatica proteolitica, che porta alla formazione della C3 convertasi (C2a-C4b). Questa taglierà il componente C3 in due frammenti, C3a e C3b.

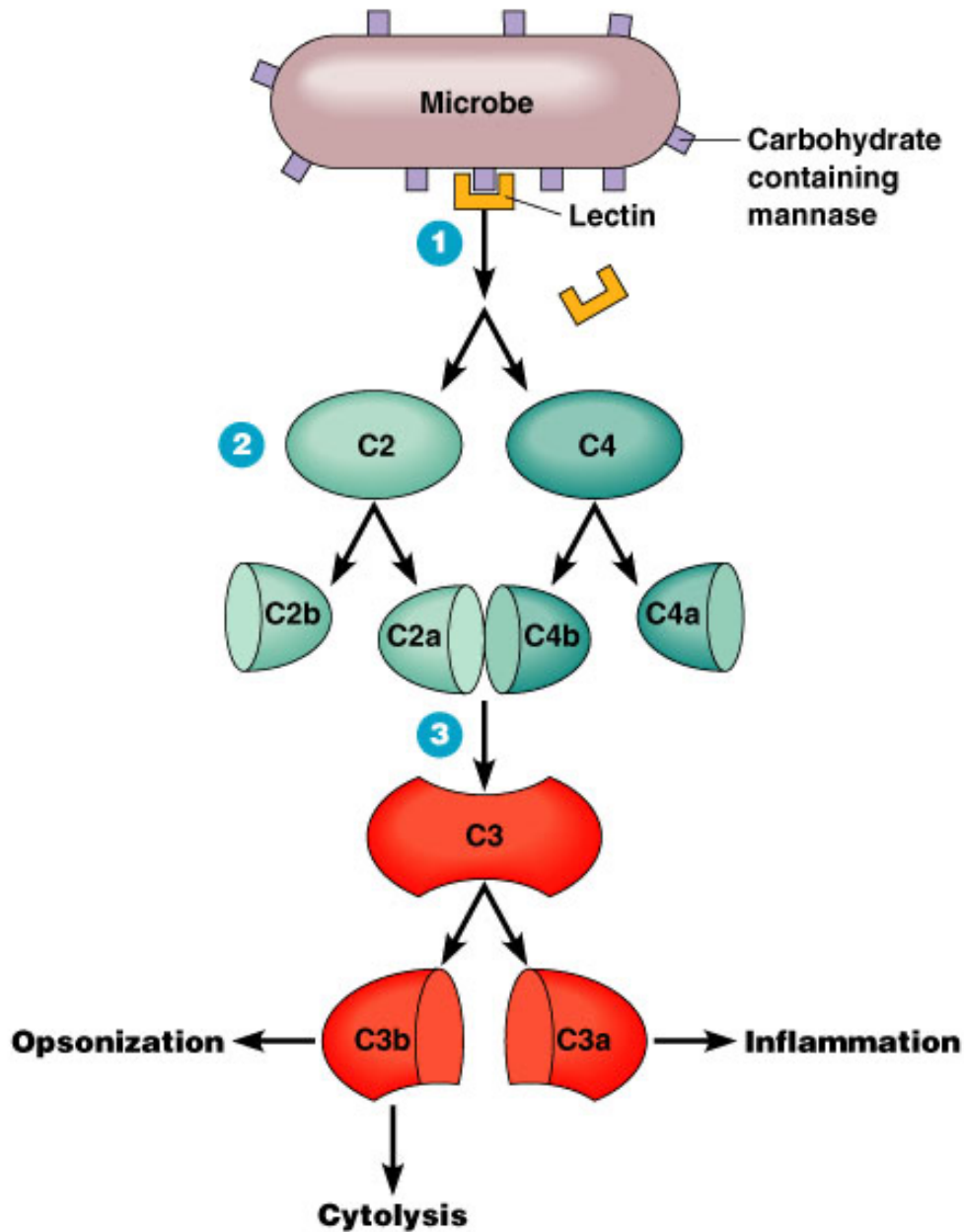
# Struttura del C1q



Il C1q e' una collectina (proteina con domini simil collageno e domini lectinici). E' costituito da sei subunita' identiche.

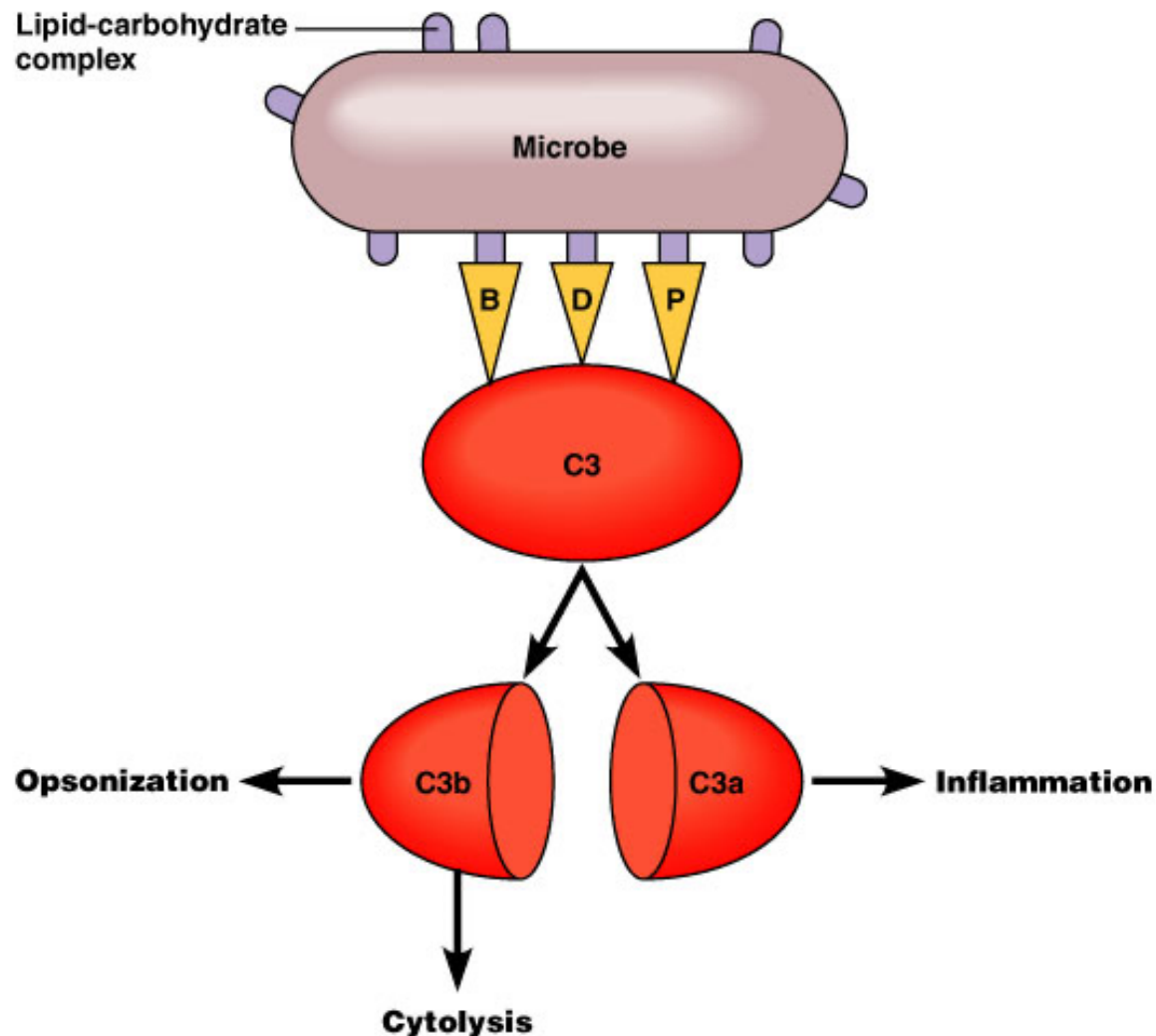
Ciascuna subunita' e' formata da uno stelo a struttura collageno-simile e da una testa globulare lectinica in grado di legare carboidrati della parete microbica.

# Via lectinica



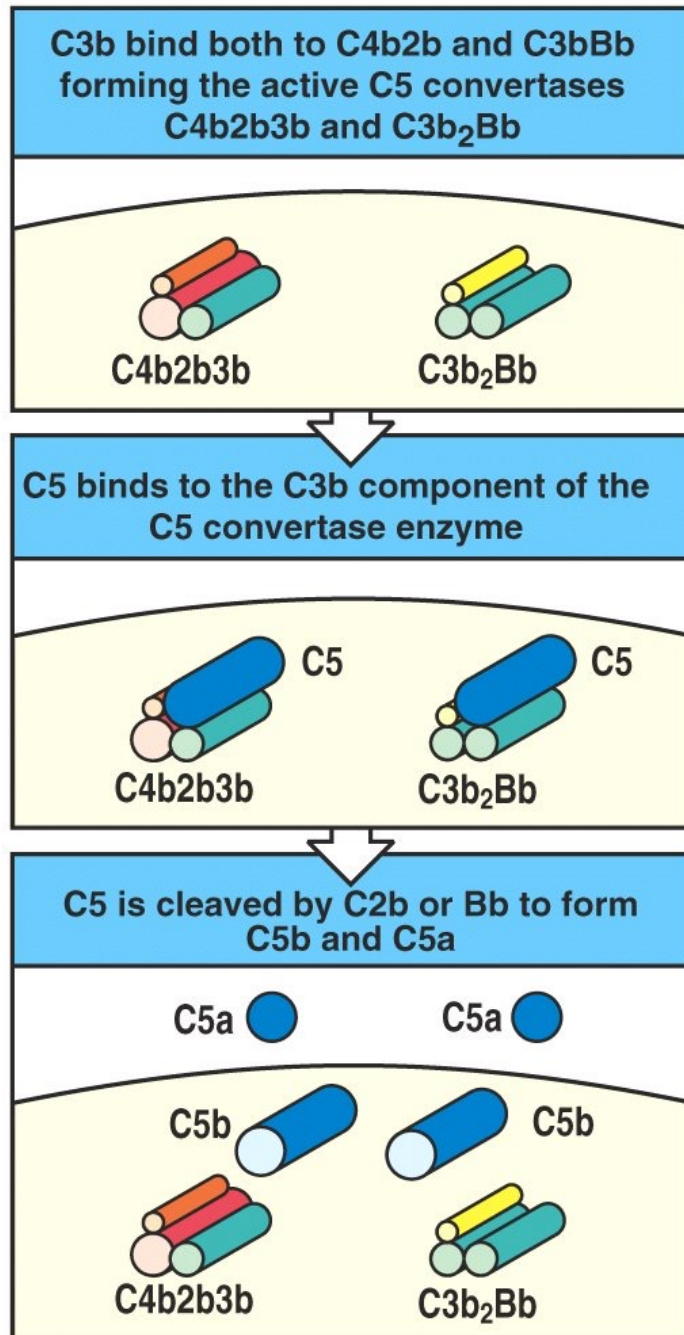
Inizia con l'attivazione del primo componente, la lectina legante il mannosio (MBL), presente specificamente sulla parete del microbo. MBL e' anch' essa una collectina. Il legame di MBL alla parete batterica innesca la cascata enzimatica proteolitica, che porta alla formazione della C3 convertasi (C2a-C4b).

# Via alternativa



Inizia con l'idrolisi spontanea di C3 in circolo, che richiama i fattori B e D formando la C3 convertasi della via alternativa (C3b-Bb). Questa taglia il componente C3 in due frammenti, C3a e C3b.

**Key:**  B factor  D factor  P factor



Dopo la formazione della C3 convertasi, la tre vie (classica, alternativa, lectinica), procedono in modo identico.

Si formera' quindi la C5 convertasi, capace di tagliare il componente C5 in due frammenti, C5a (piccolo) e e C5b (grande)

Figure 2-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Il Complemento ha un'azione sinergistica nella fagocitosi e nella risposta infiammatoria

La C3 e la C5 convertasi generano ciascuna due frammenti, a (frammento piccolo) e b (frammento grande).

C3a, C5a hanno attività :

- chemiotattica sulle cellule dell' infiammazione
- di potenziamento della reazione infiammatoria locale. Per il loro potere di indurre vasodilatazione, aumento del flusso sanguigno e della permeabilità vascolare sono definite anche "anafilotossine".
- di potenziamento della fagocitosi
- di attivazione dei mastociti

C3b, C5b hanno attività :

- opsonizzante
- C5b induce la formazione del complesso di attacco alla membrana

# Complesso di attacco e lisi del microbo

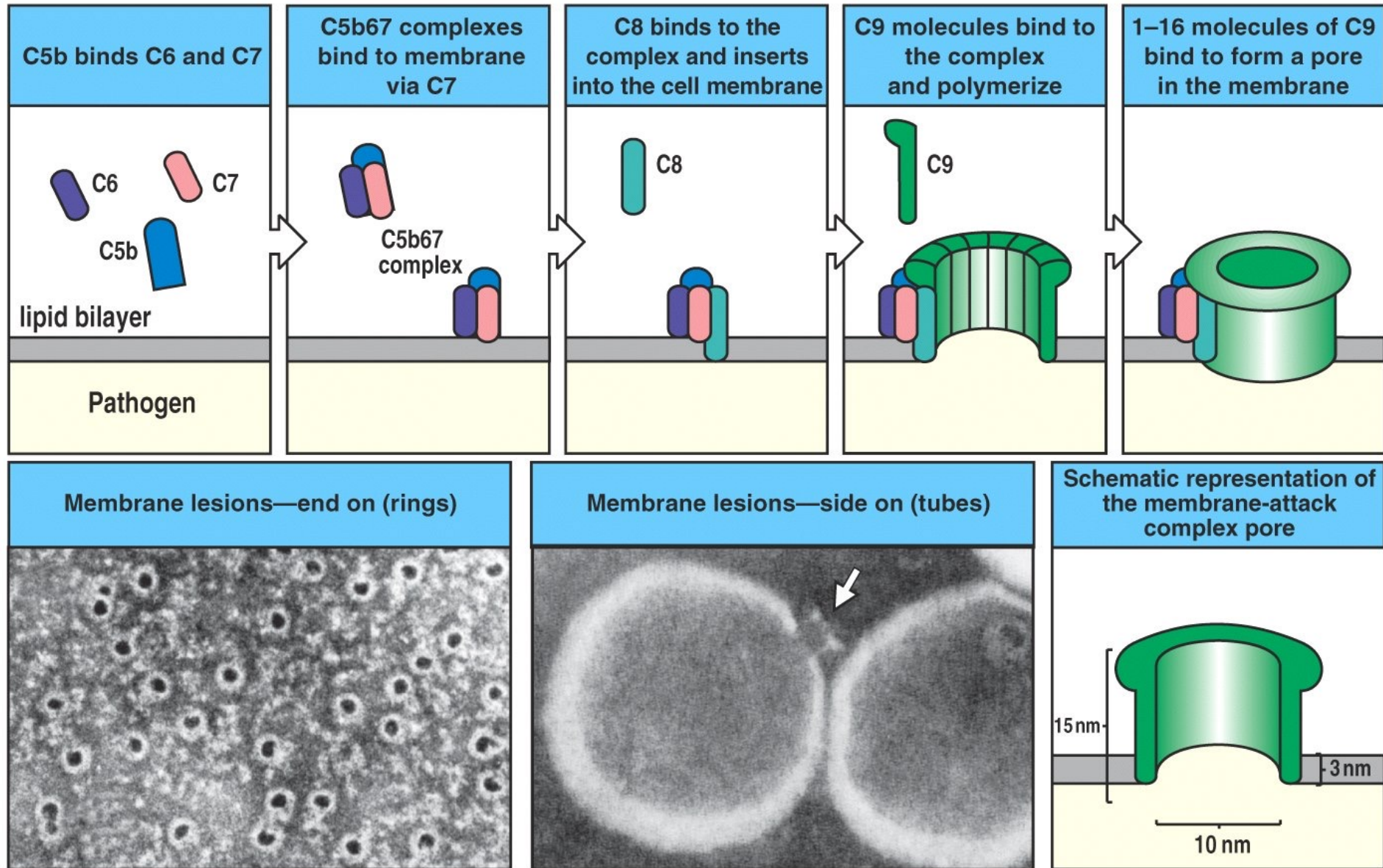


Figure 2-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Funzioni del Complemento

- Generazione di fattori pro-infiammatori
- Chemioattrazione di cellule fagocitiche
- Potenziamento della fagocitosi attraverso la produzione di proteine opsonizzanti
- Formazione di pori sulla membrana del microorganismo-uccisione di quest'ultimo

# Regolazione del complemento

Regulatory proteins of the classical and alternative pathways	
Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2b from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogenic cells. Widely expressed on membranes

Figure 2-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

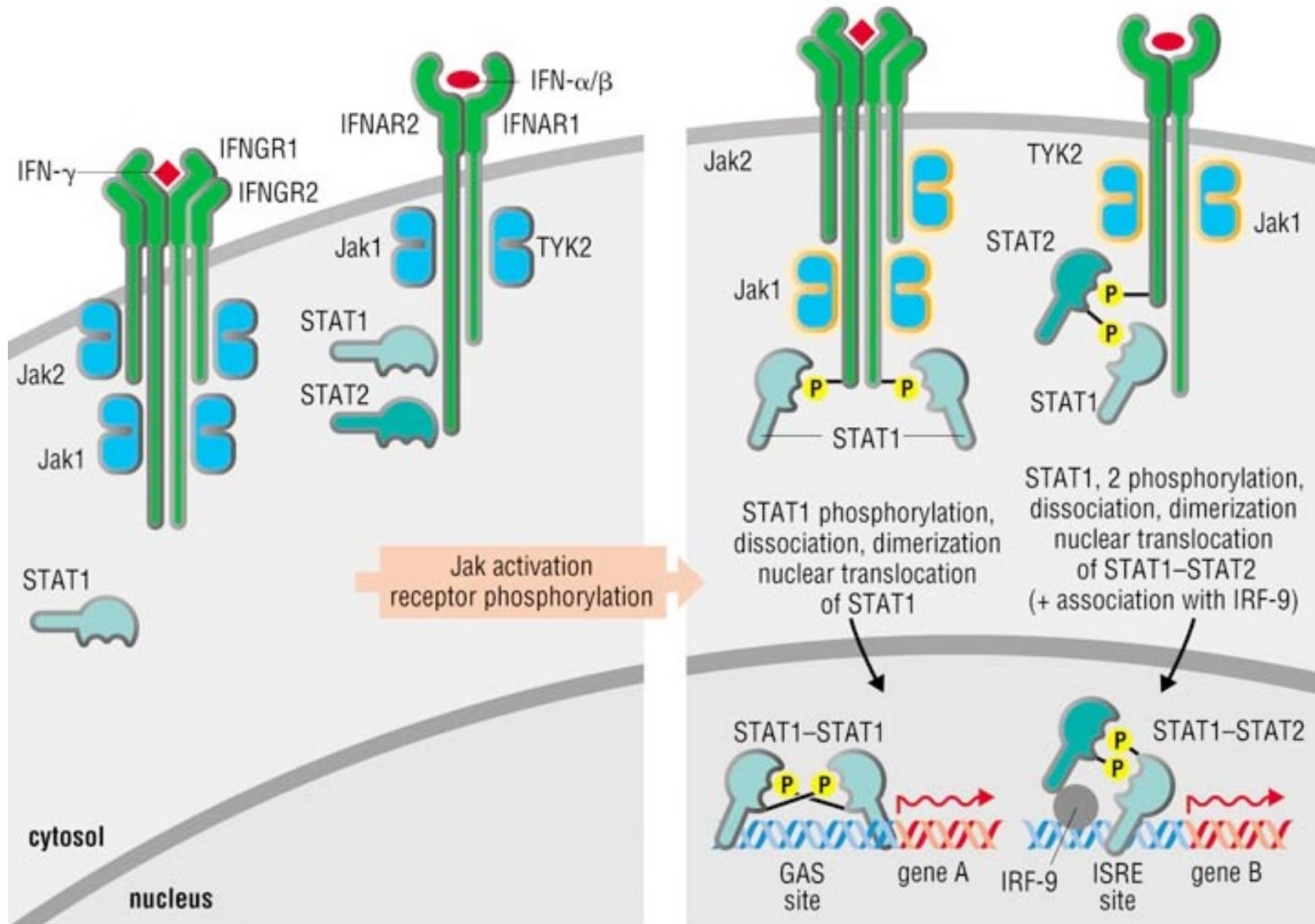
# La risposta antivirale dell'immunità innata: interferoni e linfociti NK

- Interferoni
- Citochine coinvolte nella risposta antivirale
  
- Linfociti NK
- Coinvolti nella distruzione di cellule infettate da virus. Vengono attivati attraverso specifici recettori, ed uccidono le cellule bersaglio attraverso il contatto cellula-cellula, la formazione di pori sulla membrana della cellula bersaglio ed il rilascio di sostanze citotossiche quali la perforina ed il granzima B.

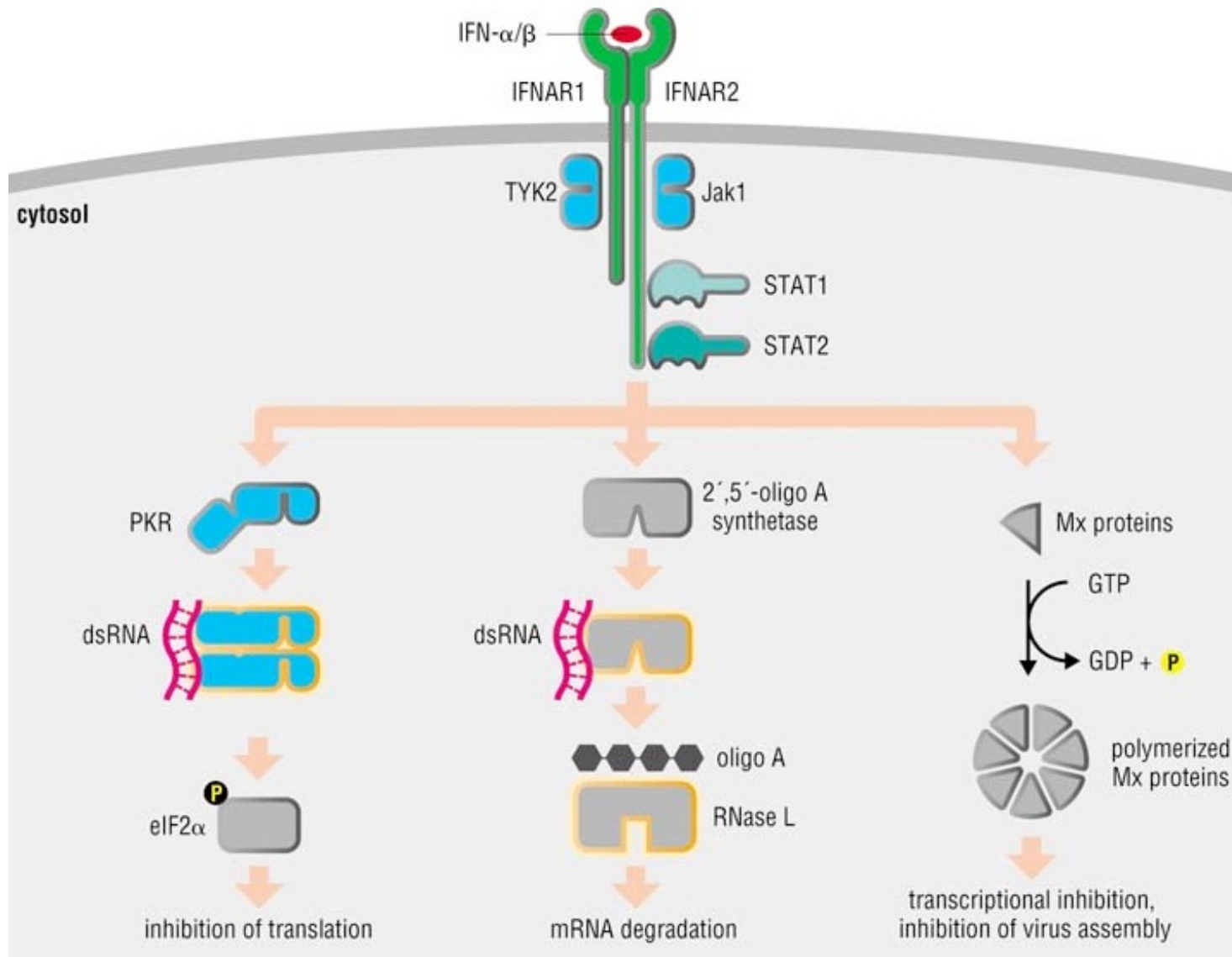
# Interferoni

- **Di tipo I:**
- **IFN- $\alpha$**  - prodotto principalmente da leucociti infettati da virus;
- **IFN- $\beta$**  - prodotto principalmente da fibroblasti e cellule epiteliali
- Inibiscono la replicazione virale, aumentano l'espressione di MHC I (facilitando la presentazione dell'antigene), attivano le cellule NK
- **Di tipo II:**
- **IFN- $\gamma$**  - prodotto dalle cellule NK e Th1, che sono attivate a loro volta da IL-12 e TNF- $\alpha$
- potenzia i meccanismi fagocitici e battericidi dei macrofagi rendendoli più efficaci nell'eliminazione di patogeni intracellulari

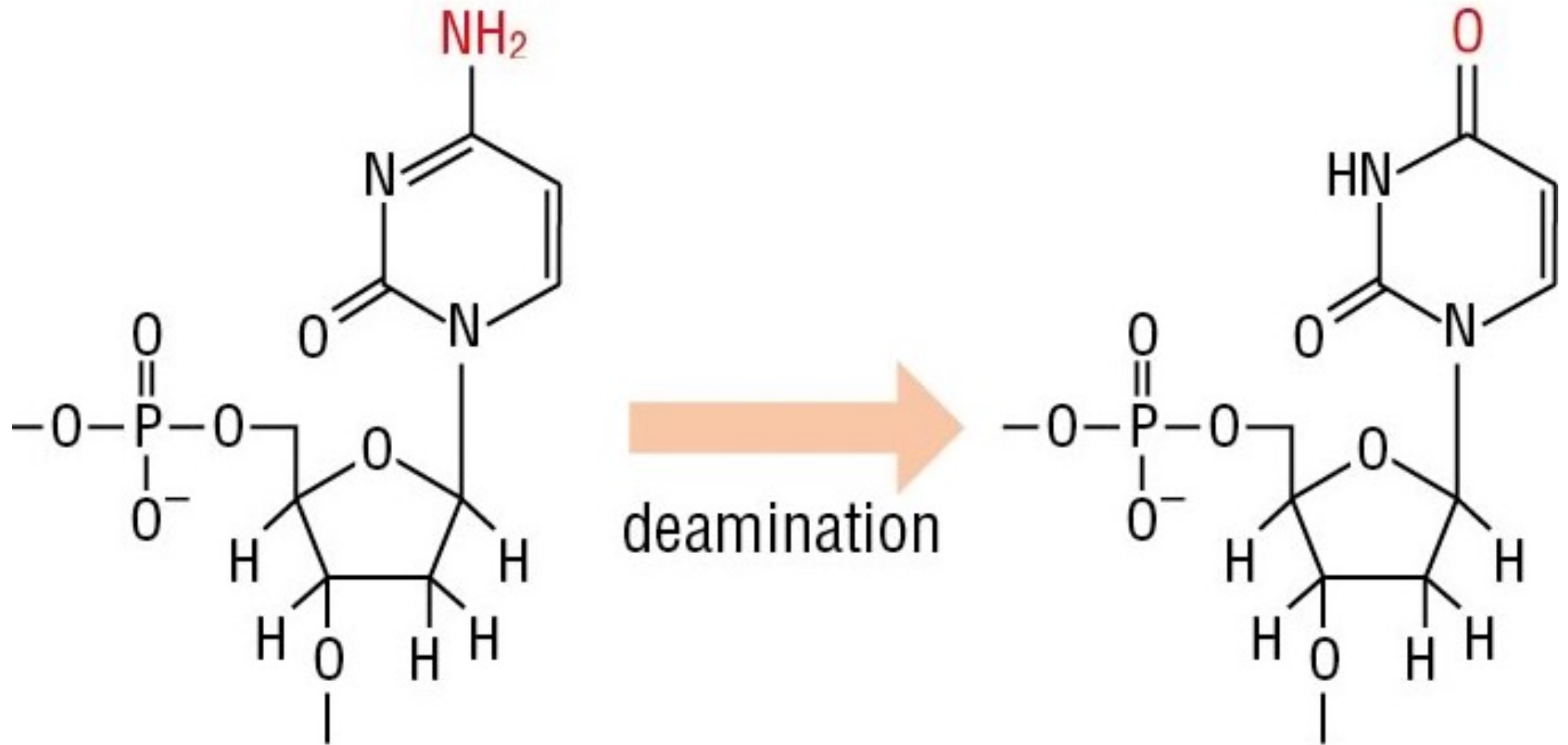
# Gli interferoni agiscono tramite due recettori di membrana:



# Gli Interferoni di tipo I impediscono la replicazione virale



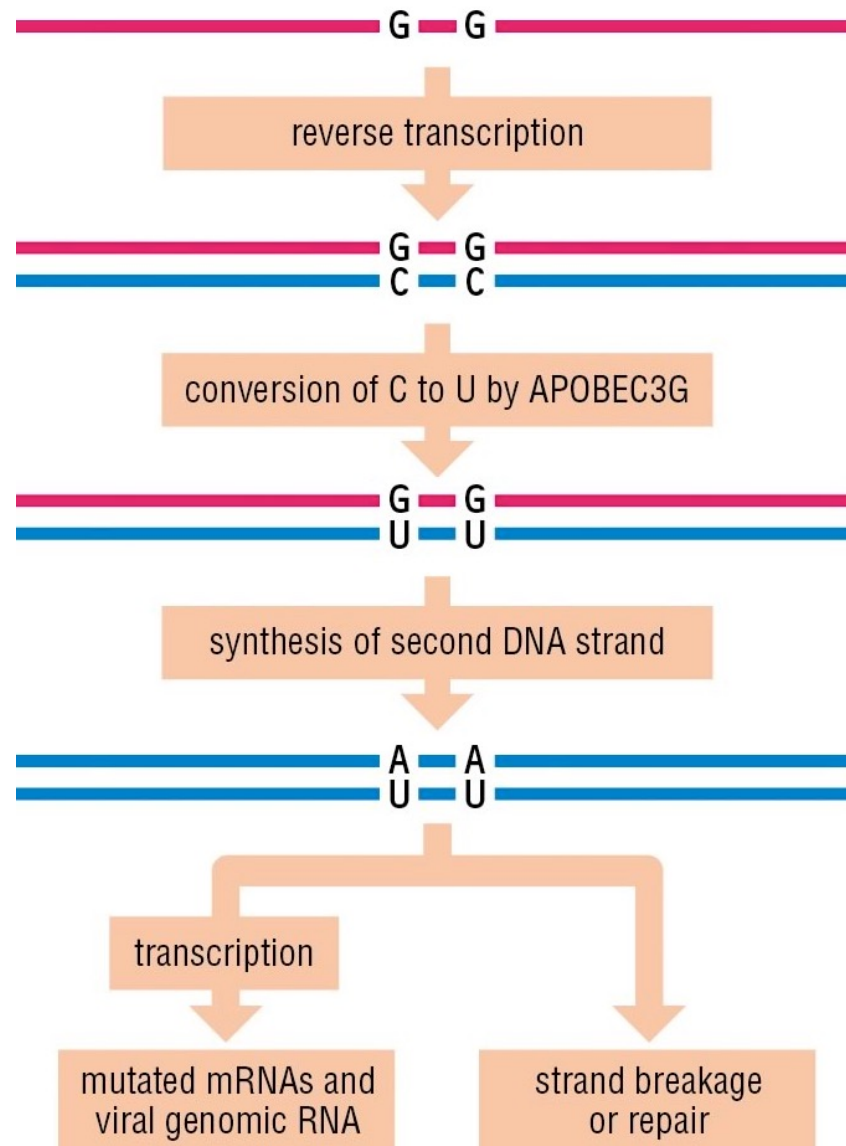
## Altri meccanismi antivirali dell'immunità innata: le citidina deaminasi



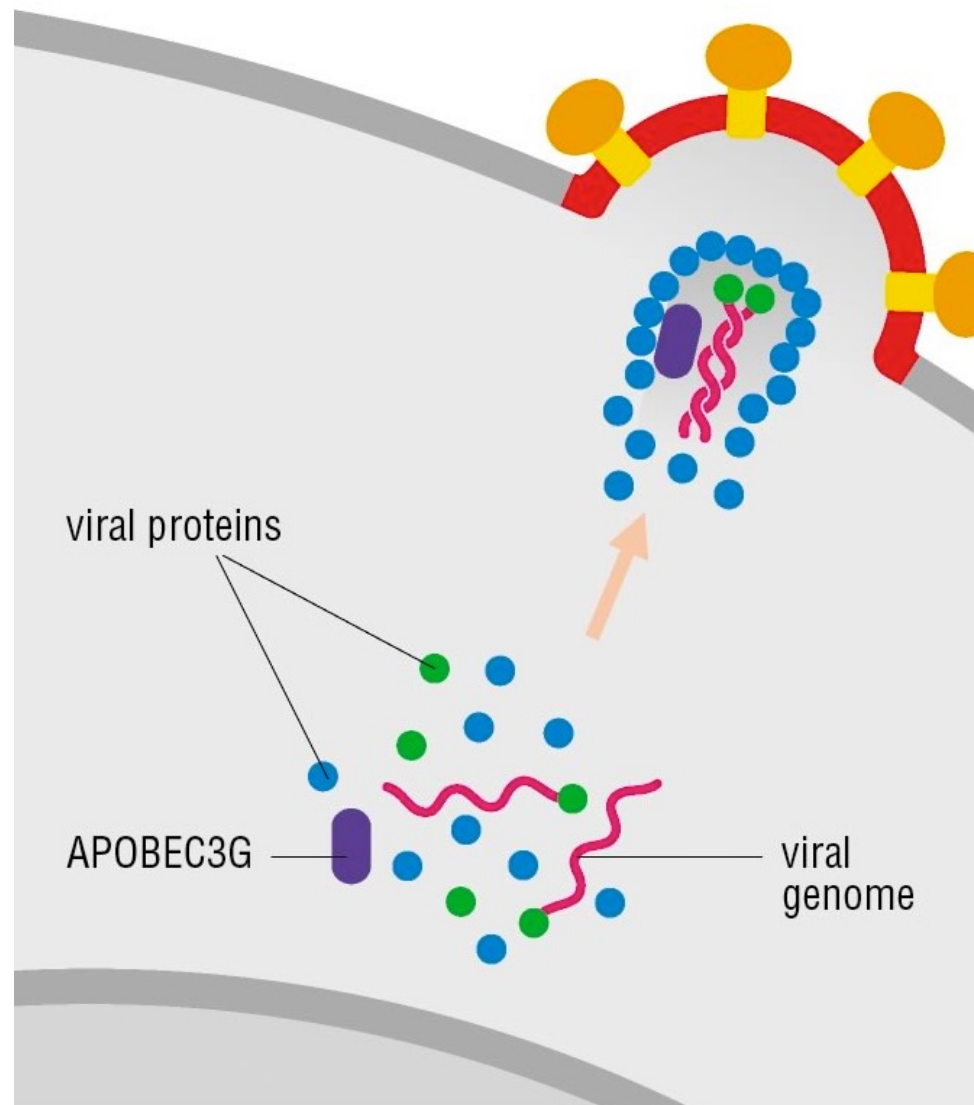
2'-deoxycytidine

2'-deoxyuridine

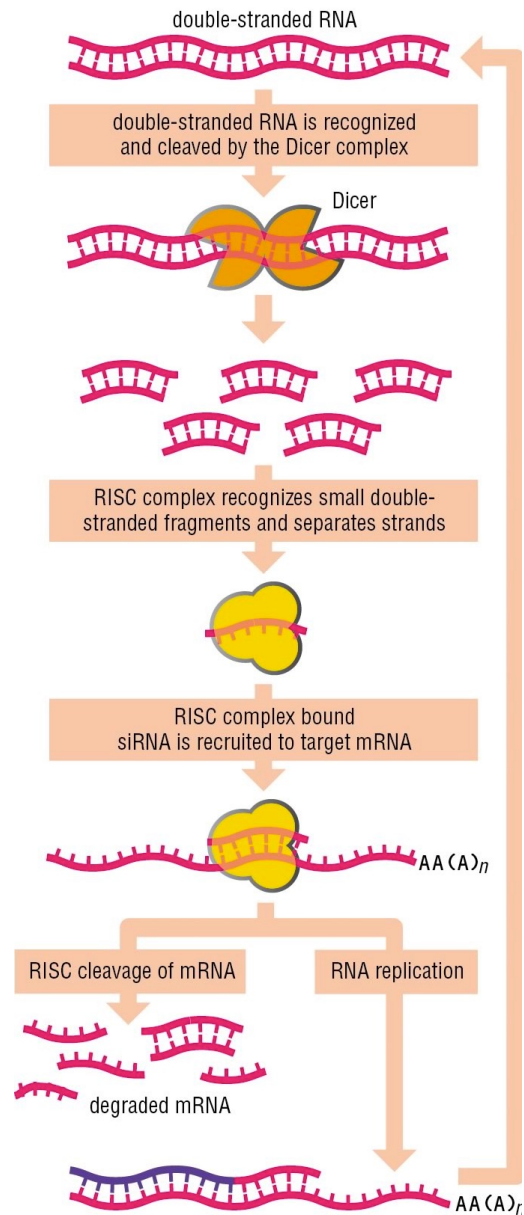
# Altri meccanismi antivirali dell'immunita' innata: APOBEC3G



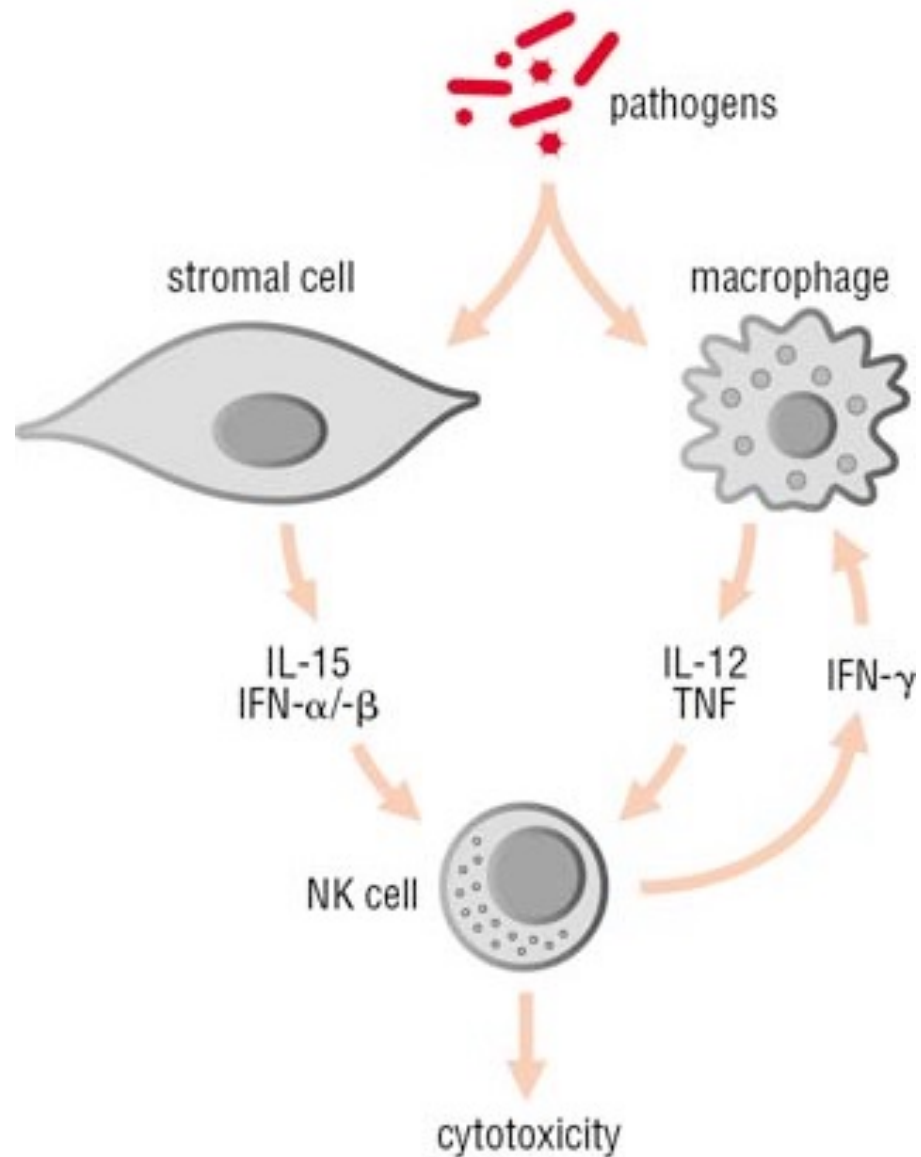
# La citidina deaminasi APOBEC3G e' attiva contro i retrovirus (AIDS)



# Altri meccanismi antivirali dell'immunita' innata: RNA interference



# Gli Interferoni di tipo I contribuiscono alla attivazione delle cellule NK



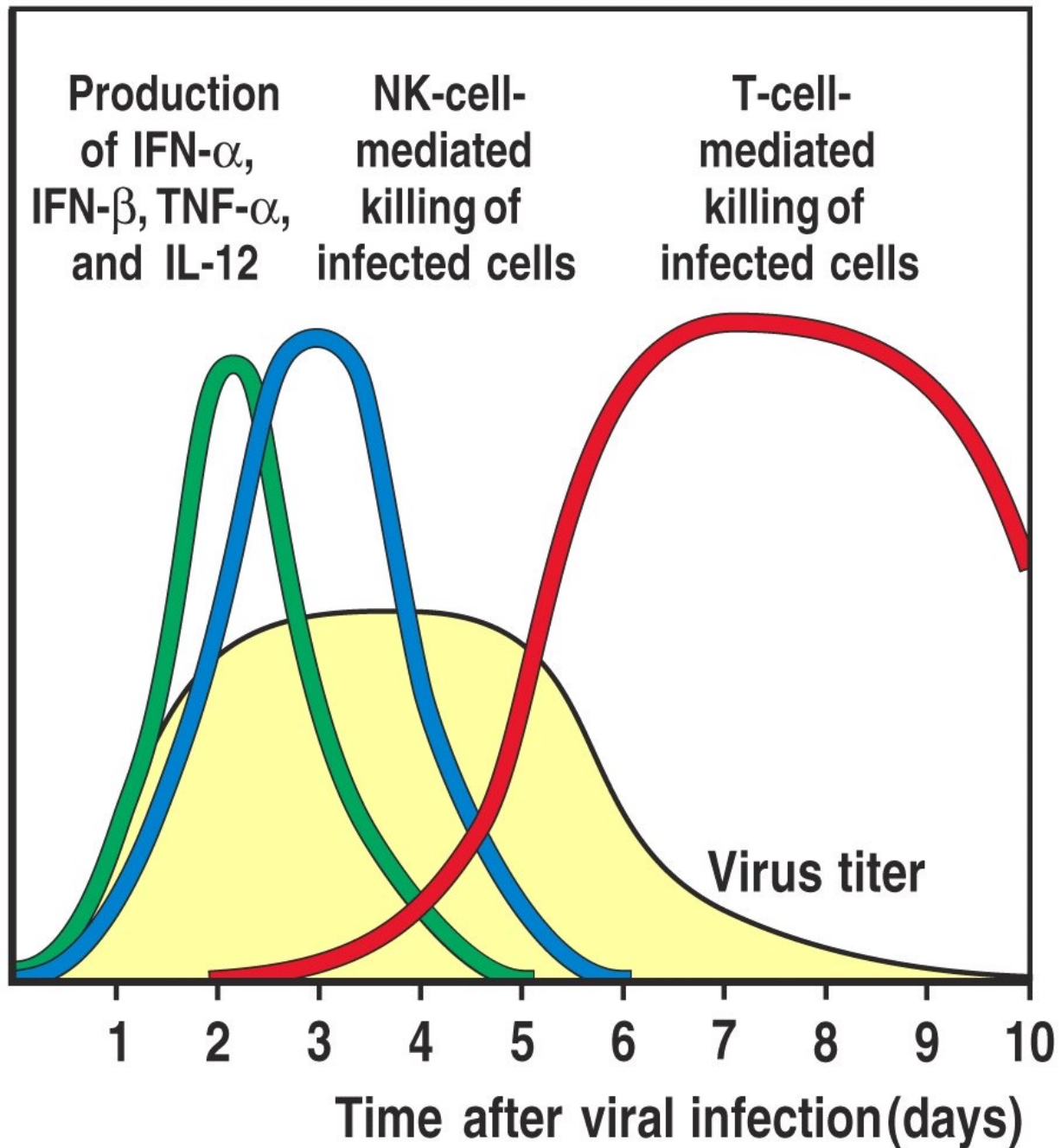
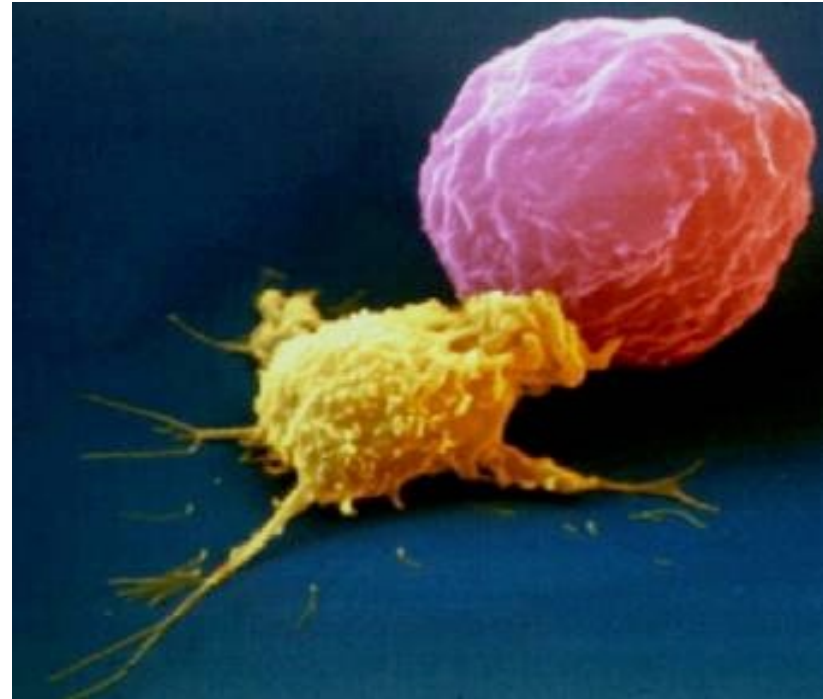
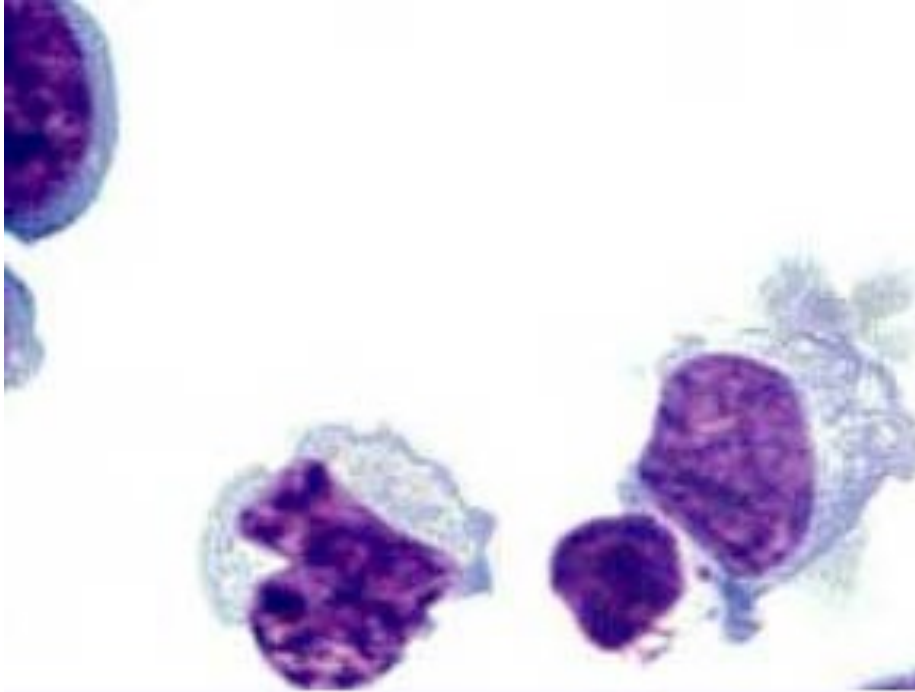


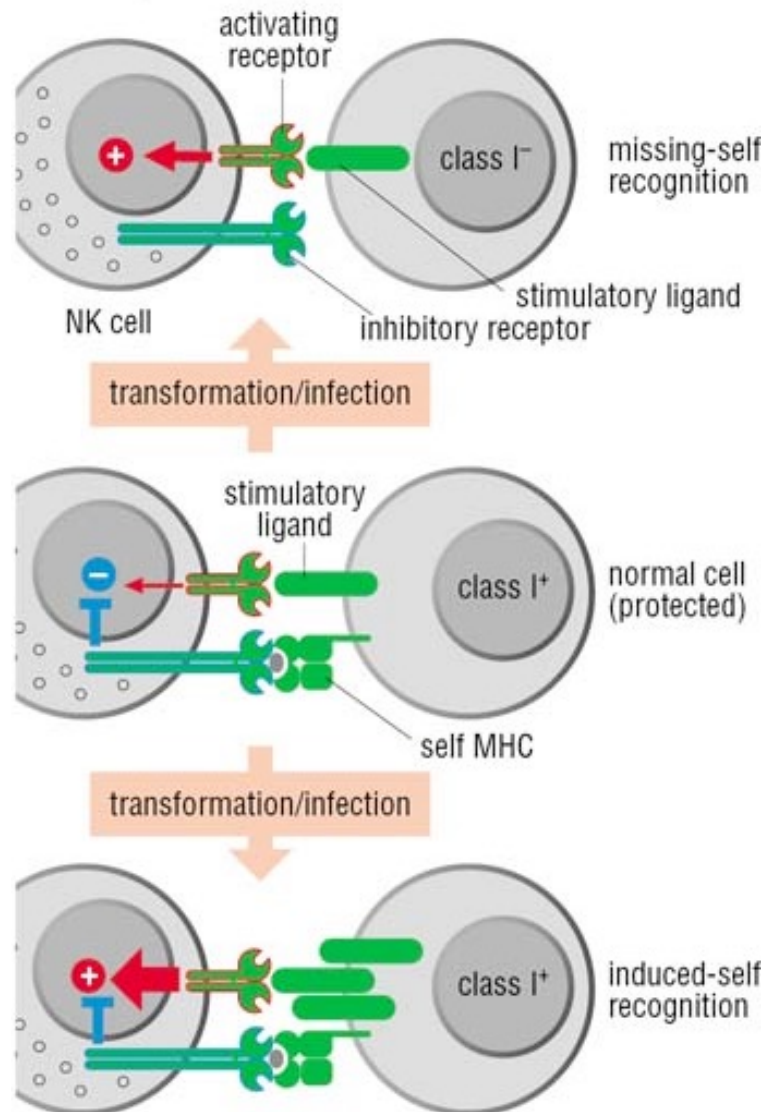
Figure 2-49 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Linfociti NK



- possono uccidere una cellula bersaglio in maniera spontanea attraverso la formazione di pori o la stimolazione dell'apoptosi
- producono IFN-gamma
- possono uccidere cellule infettate da virus, ma anche cellule neoplastiche, cellule che non esprimono molecole MHC I o che esprimono molecole di stress

NK cells lyse cells that lack self MHC class I



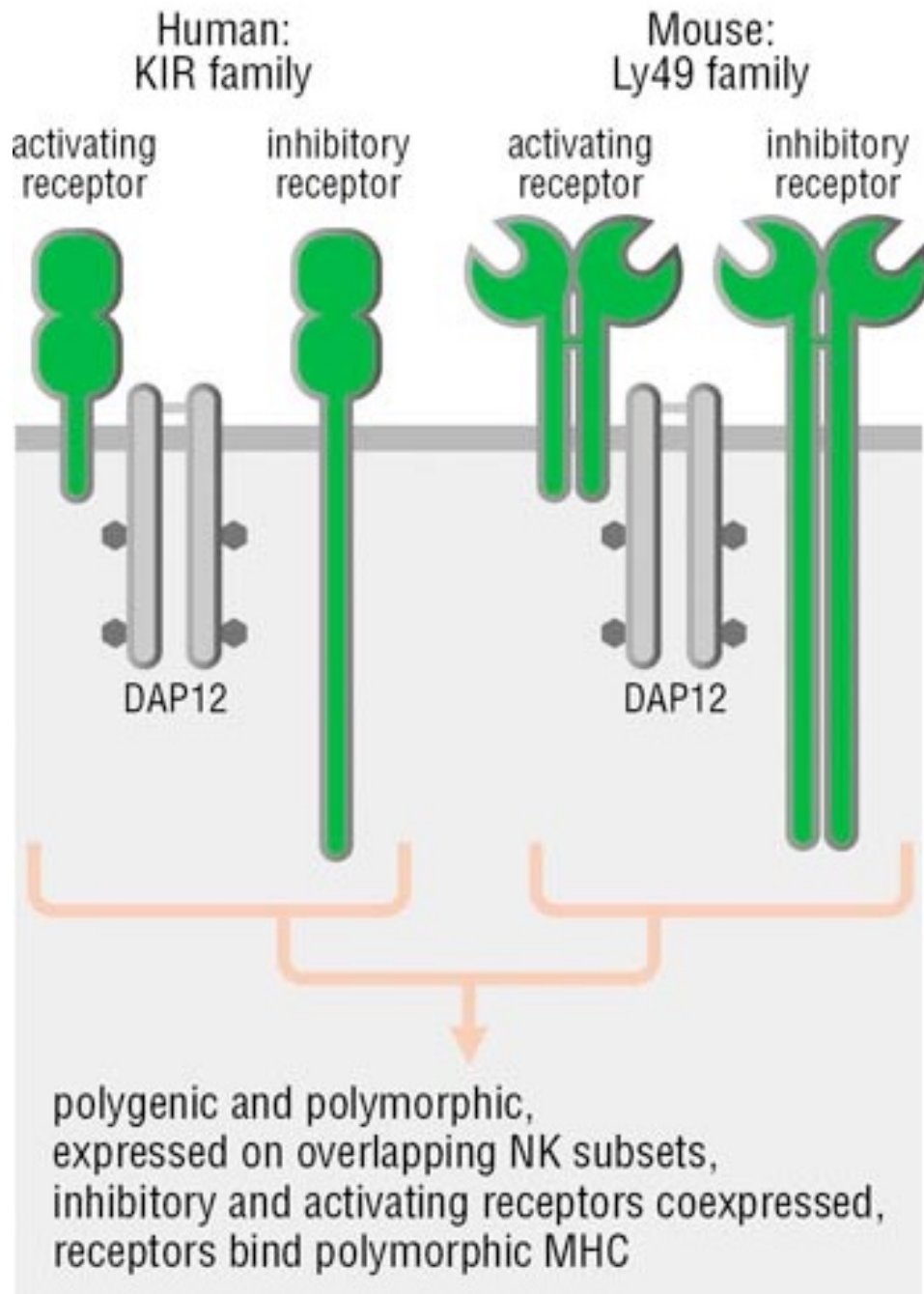
NK cells lyse MHC class I<sup>+</sup> cells that upregulate stimulatory ligands

© 1999–2007 New Science Press

L' attivazione delle cellule NK dipende da recettori attivatori ed inibitori.

Quando prevale la stimolazione dei recettori attivatori o e' insufficiente quella dei recettori inibitori, la cellula NK si attiva e uccide il bersaglio.

Quando recettori attivatori ed inibitori sono attivati nella stessa misura, la cellula NK non si attiva e non uccide il bersaglio



I recettori delle cellule NK possono possedere dominio Ig-like (simil-immunoglobulinico) o domini lectinici. Essi sono recettori invariati caratterizzati però da un certo grado di poligenia e polimorfismo