

Repertorio anticorpale individuale:  $10^{11}$

**Il repertorio anticorpale è generato da:**

RICOMBINAZIONE SOMATICA del DNA durante lo sviluppo delle cellule B

Presenza di più SEGMENTI GENICI codificanti

IPERMUTAZIONE SOMATICA

# MATURAZIONE LINFOCITI

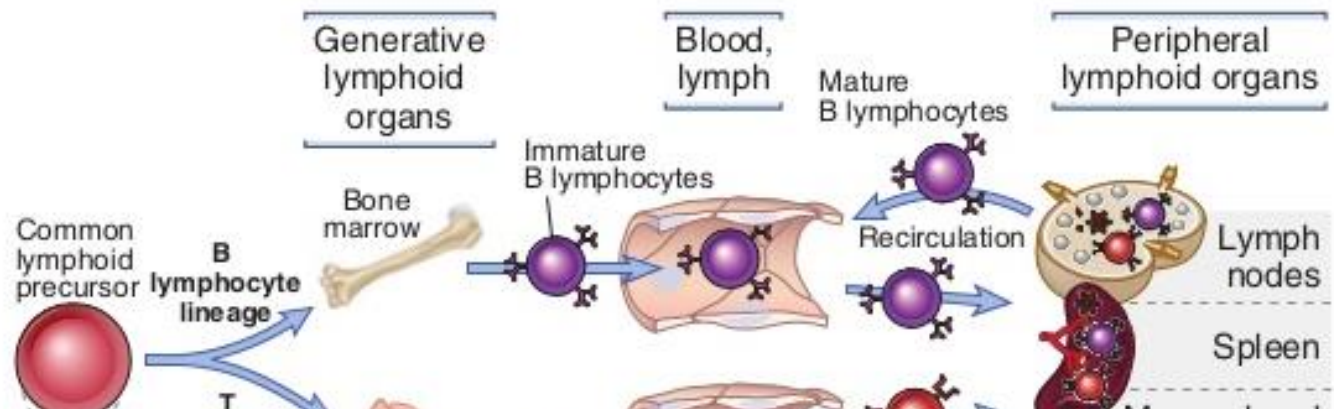
RIARRANGIAMENTO GENI PER RECETTORI-ANTIGENE (Immunoglobuline/TCR)

CAMBIAMENTO NELL'ESPRESSIONE DI PROTEINE DI SUPERFICIE E DI MEMBRANA

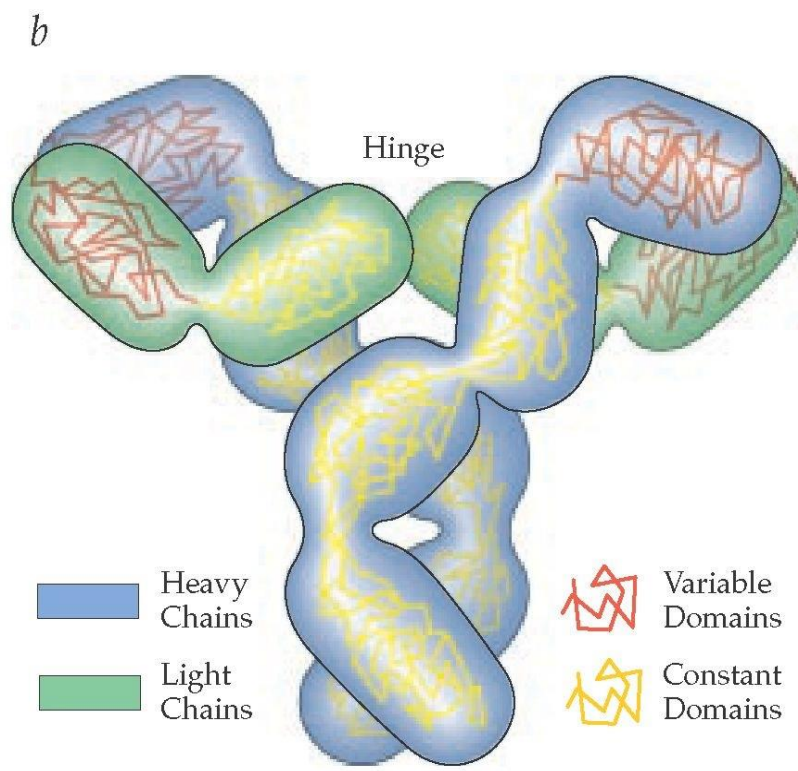
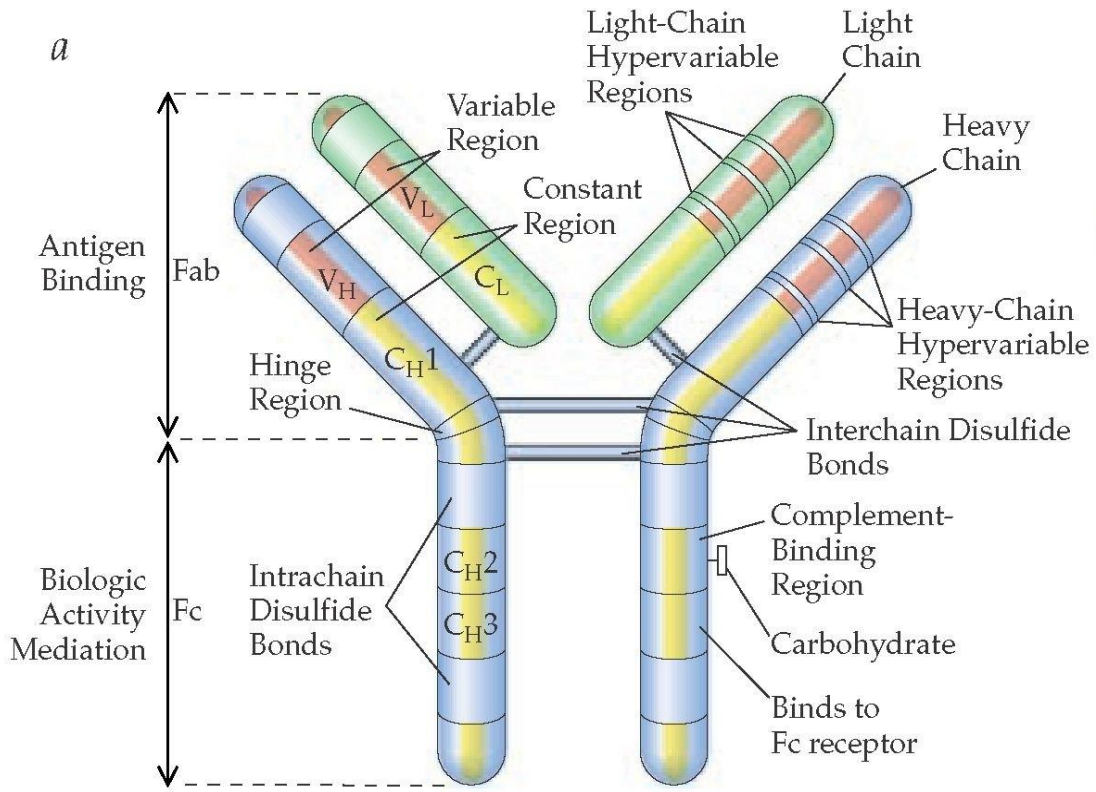
SEGNALI DAL MICROAMBIENTE: CELLULE STROMALI

MOLECOLE DI SUPERFICIE (ADESIONE)

FATTORI SOLUBILI

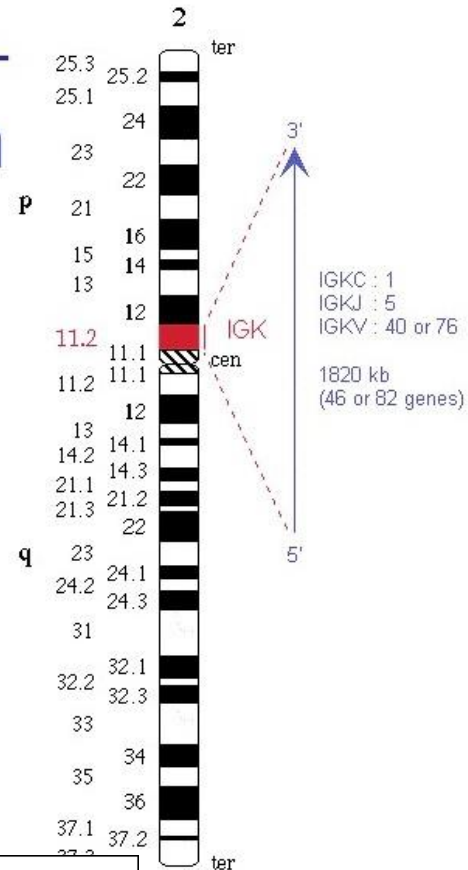
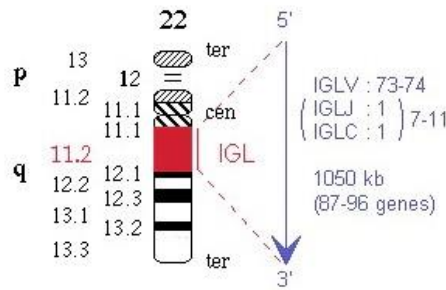
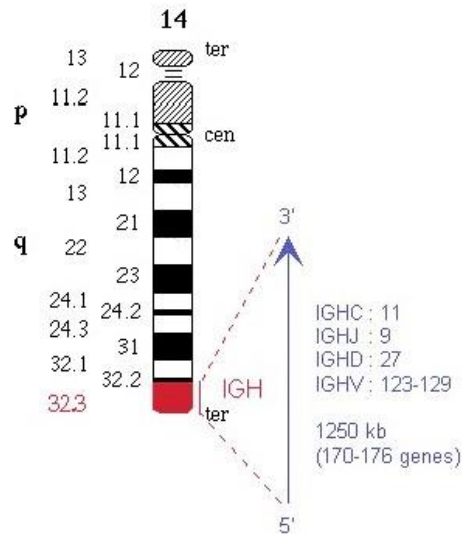


**FIGURE 1-10 Maturation of lymphocytes.** Lymphocytes develop from precursors in the generative lymphoid organs (bone marrow and thymus). Mature lymphocytes enter the peripheral lymphoid organs, where they respond to foreign antigens and recirculate in the blood and lymph.

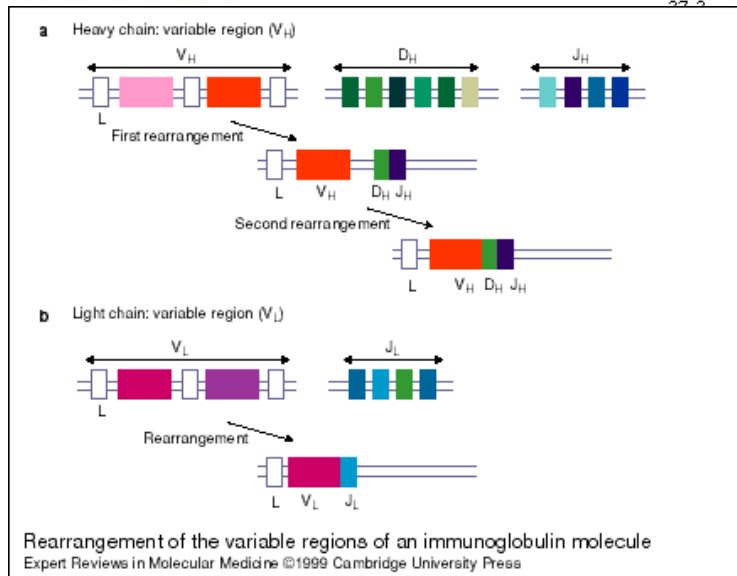


**Regioni ipervariabili:** CDR (regioni che determinano la complementarità) – capacità dell'anticorpo di legare l'antigene

# Chromosomal location of the anti-body H, $\lambda$ and $\kappa$ chain loci in man



locus representations from the International Immunogenetics Information System (IMGT) server (<http://www.imgt.org/>)



Piú segmenti per ogni dominio V, D, J

3 loci genici:

2 catene leggere

1 catena pesante

Number of functional gene segments in human immunoglobulin loci			
Segment	Light chains		Heavy chain
	$\kappa$	$\lambda$	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

Figure 4-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

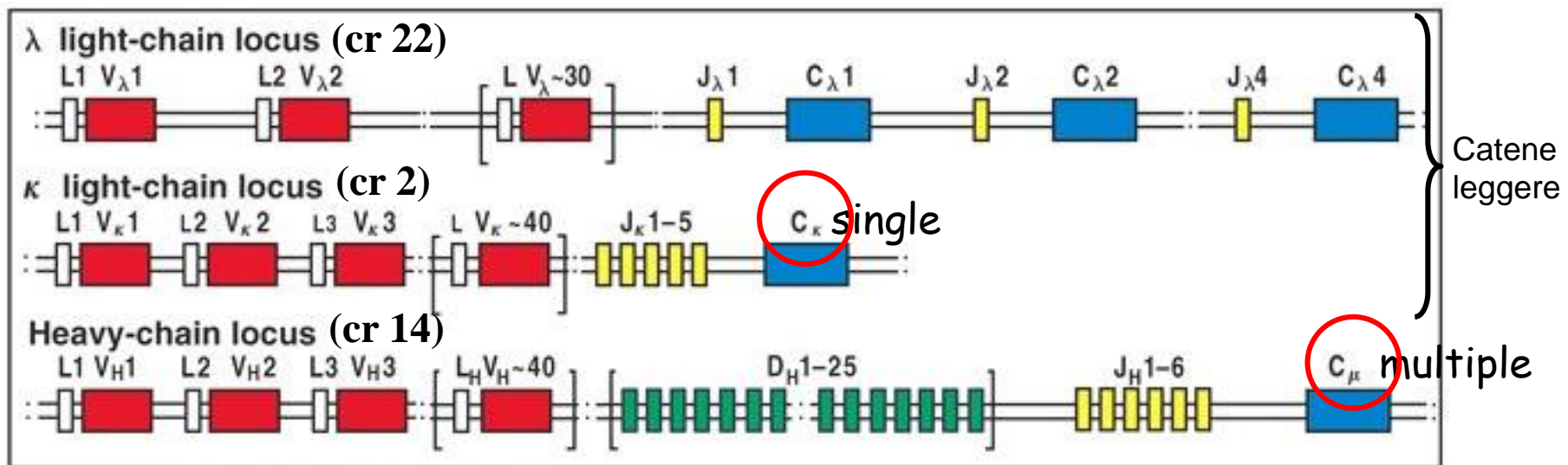


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



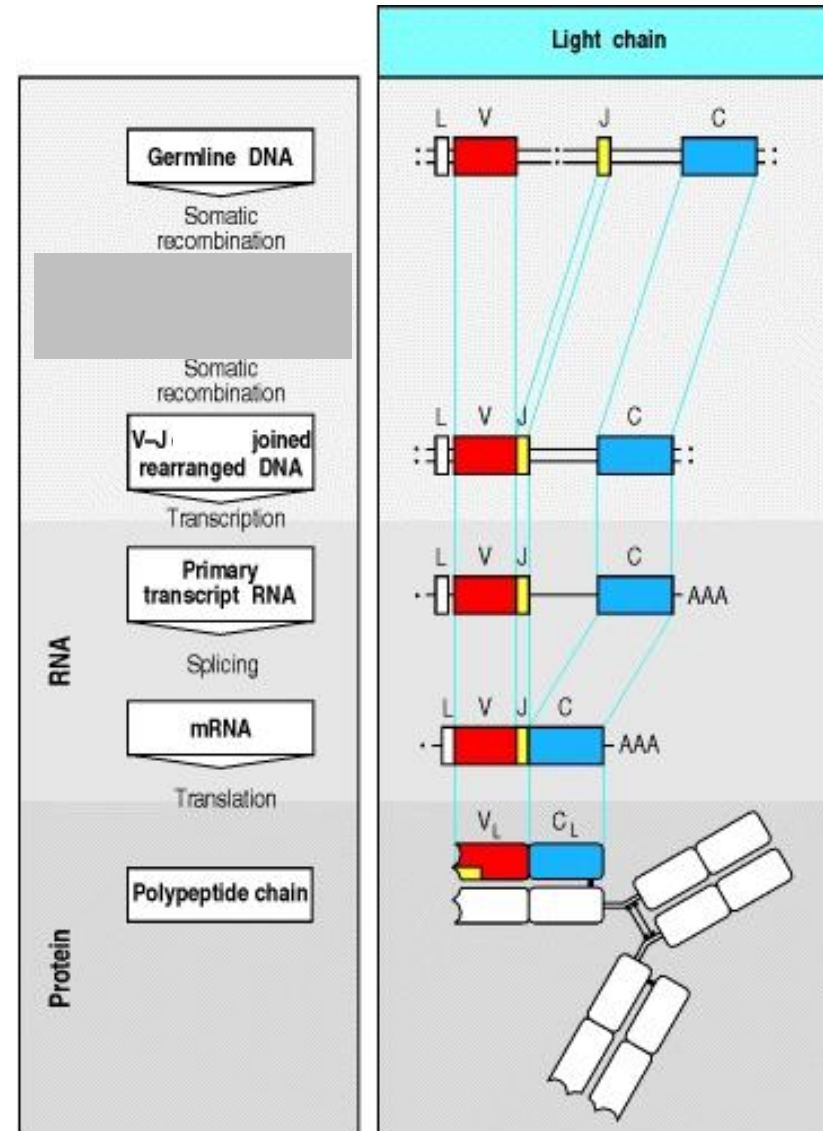
# RIARRANGIAMENTO REGIONE VARIABILE CATENA LEGGERA

Dominio V catene leggere: codificato da 2 segmenti separati di DNA

Primi 95-101 aminoacidi: segmento V

Successivi aminoacidi (96-108): joining o segmento J d'unione

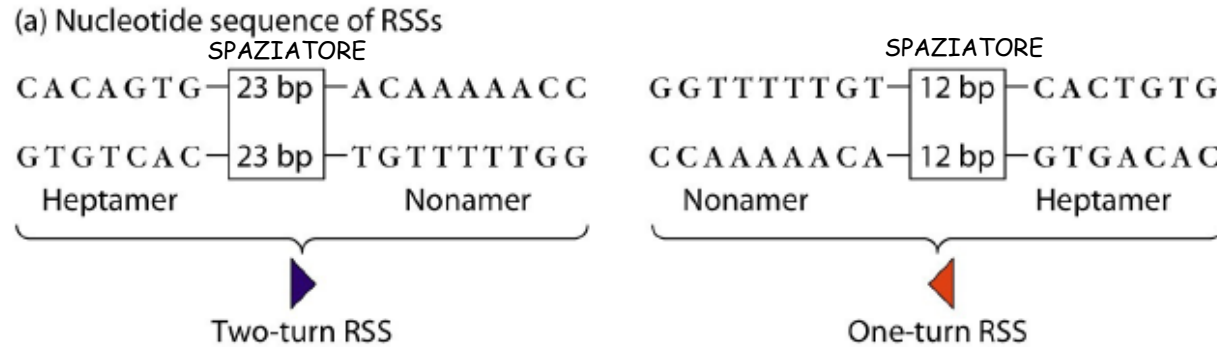
A valle vi è l'unico esone codificante per la parte **costante (C)**



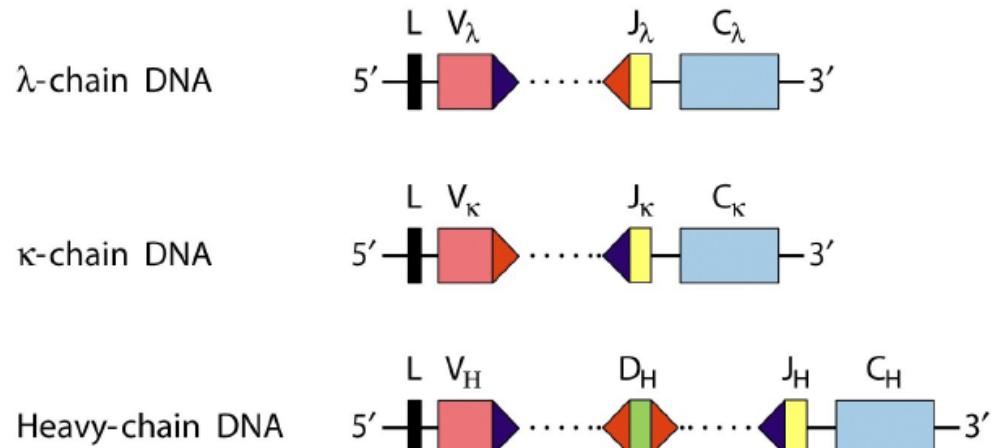
# SEQUENZA SEGNALE RICOMBINATORIO (RSS)

Eptamero e nonamero: sequenze segnale conservate

Spaziatore: sequenza variabile



(b) Location of RSSs in germ-line immunoglobulin DNA



**Regola 12/23: ricombinazione tra eptamero-12-nonamero ed eptamero-23-nonamero**

# V(D)J RICOMBINASI

## Linfocita specifici:

**RAG** (ricombination activatin gene) **1** e **RAG2** : riconoscimento RSS adiacenti, attività endonucleasica

## Ubiquitari:

**HMG** (high-mobility group): si associa con **RAG1** e **2** per riconoscere RSS

**Ku70-Ku80** e **DNA-PK** (DNA-dipendente protein kinasi) : stabilizzano chromosomal looping

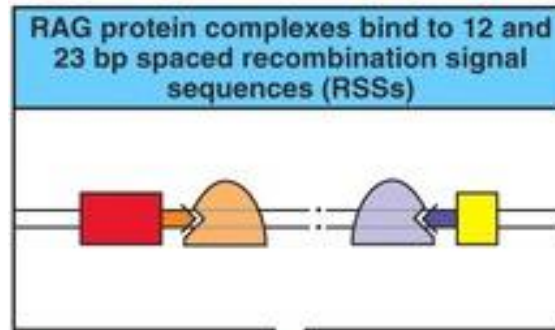
**ARTEMIS**: apertura hairpin

**TdT** (terminal deossinucleotidil transferasi): rimozione ed aggiunta nucleotidi (diversità giunzionale)

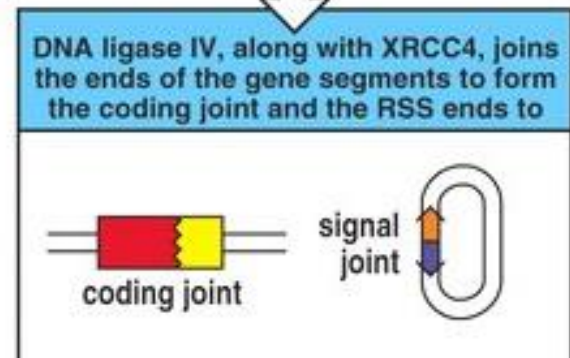
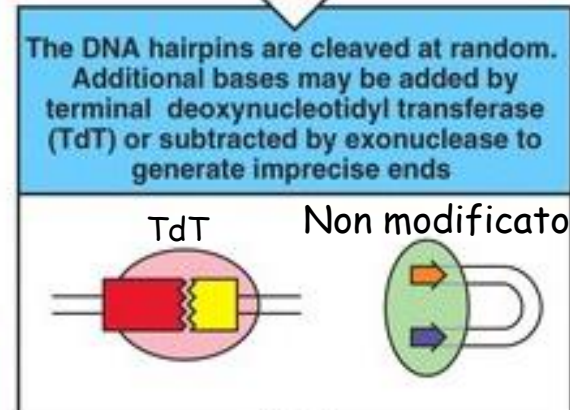
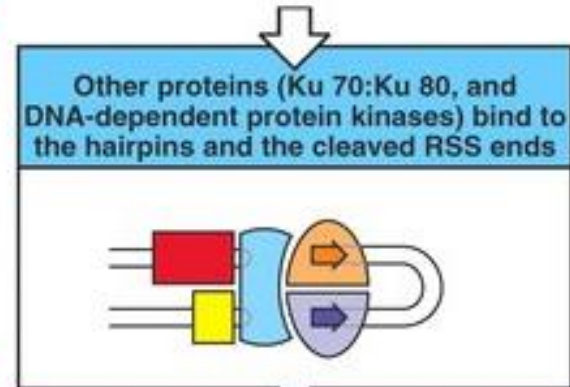
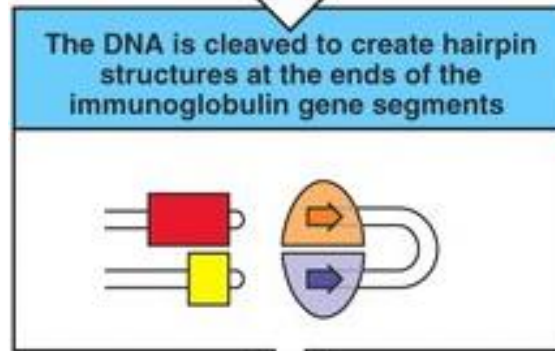
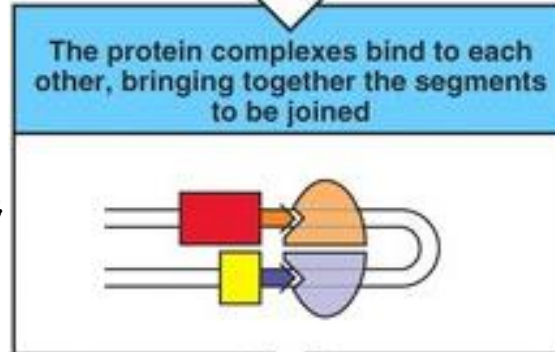
**DNA ligasi IV**: unione hairpins



Sinapsi



Taglio

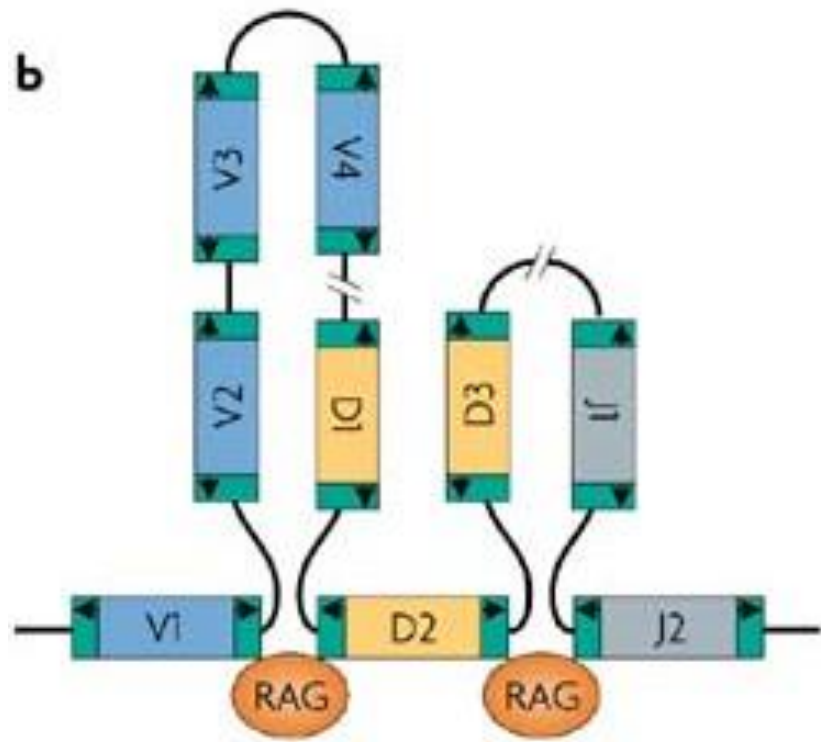


Processazione

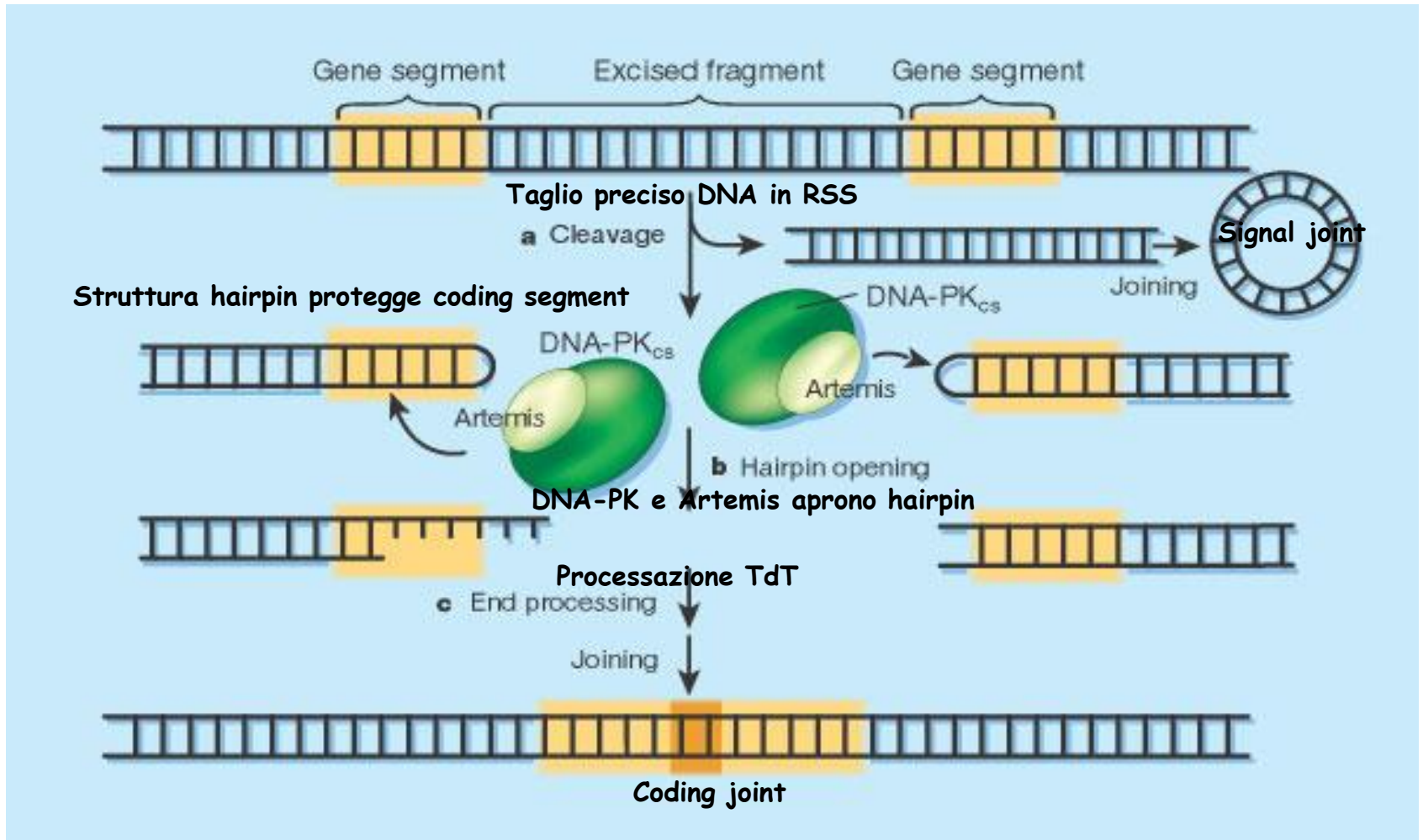
Unione

Figure 4-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

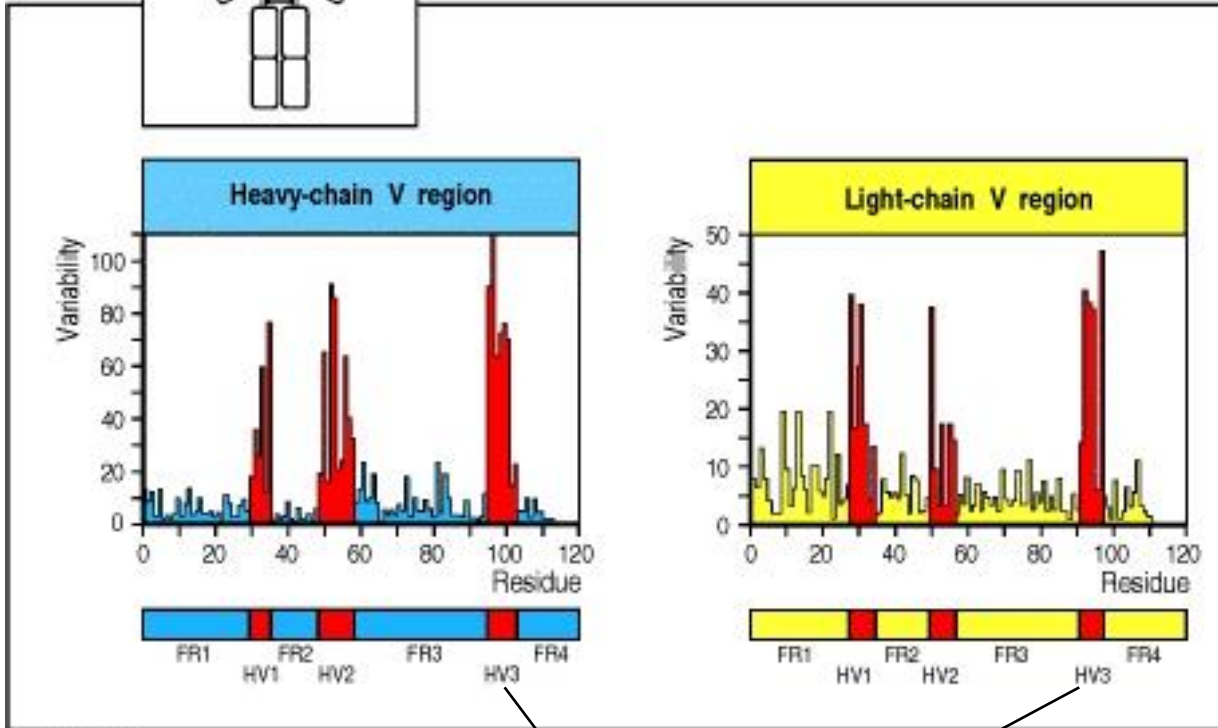
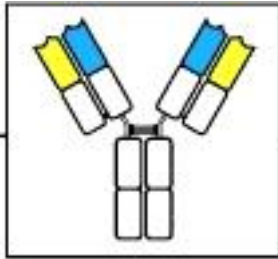
б



# DNA-repair machinery



Unione imprecisa coding joint: aumento variabilità



Zona giunzione V-J

Ottenuto durante ricombinazione per aggiunta nucleotidi

CDR

# RIARRANGIAMENTO REGIONE VARIABILE CATENA PESANTE

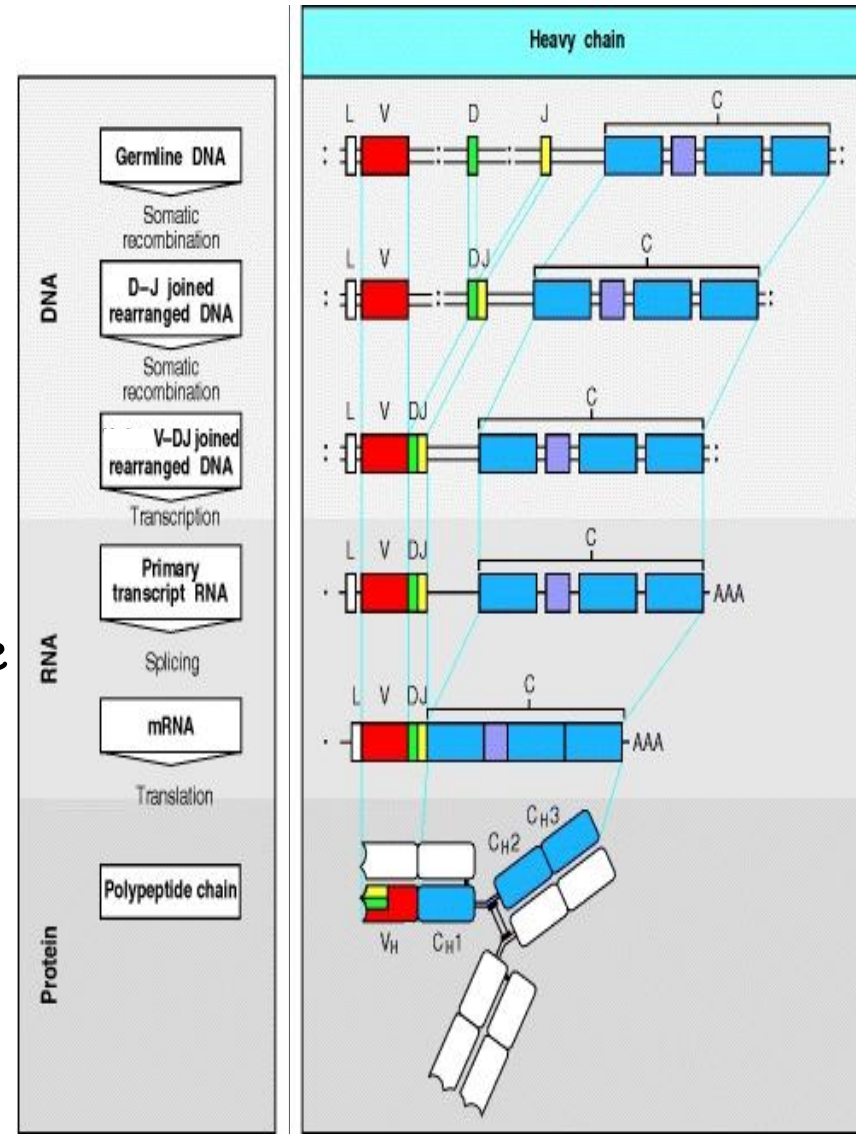
Dominio V catene pesanti: codificato da 3 segmenti separati di DNA

Primi 95-101 aminoacidi: segmento V

Successivi aminoacidi (96-108): joining o segmento J d'unione

Segmento D di diversità

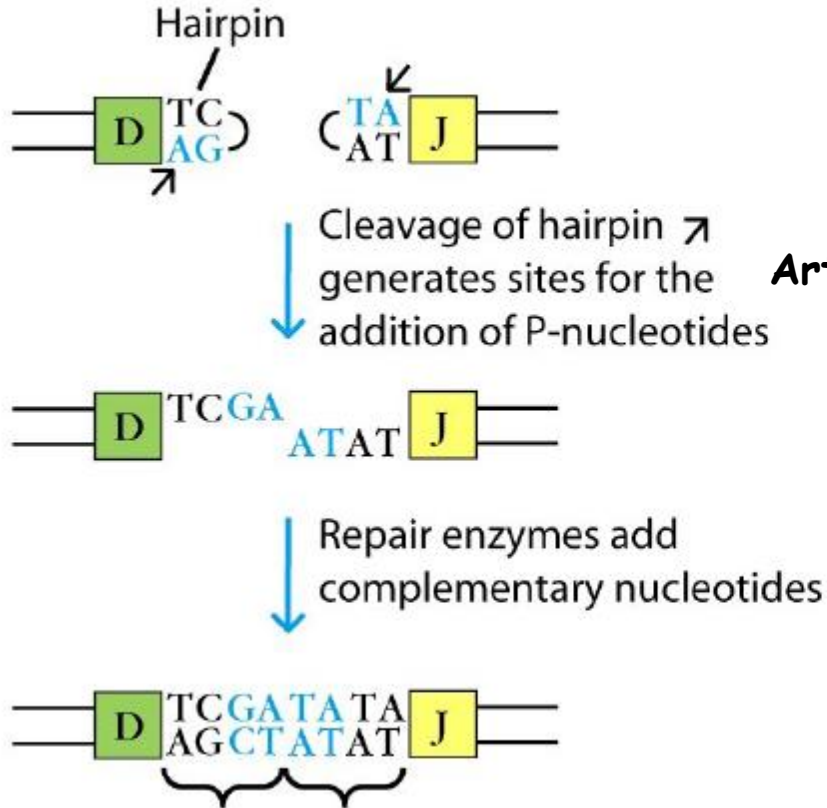
A valle vi sono 3 esoni codificanti per i tre domini costanti (C1-3)





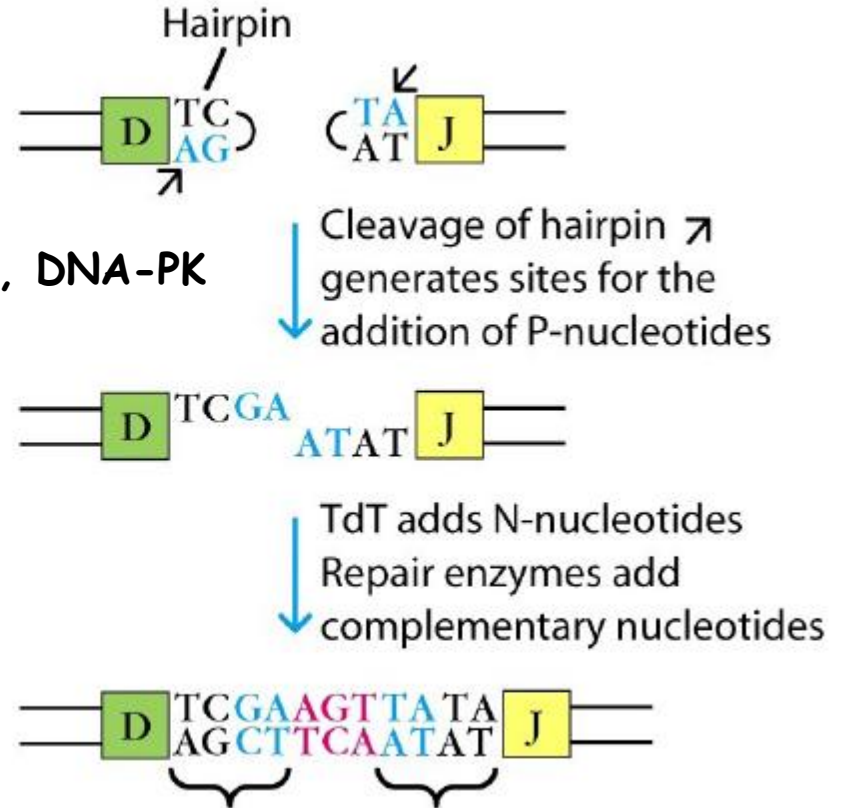
# Catena leggera

(a) P-nucleotide addition



# Catena pesante

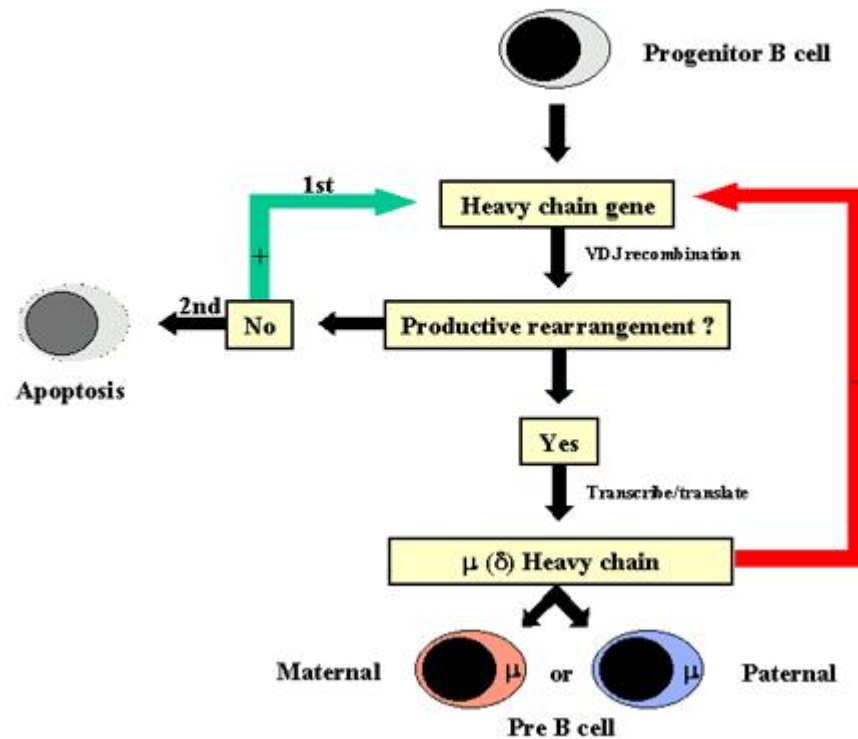
(b) N-nucleotide addition



Nucleotidi possono essere tolti da esonucleasi



# Order of Ig Gene Expression



# SOPPRESSIONE RICOMBINAZIONE V CATENA PESANTE

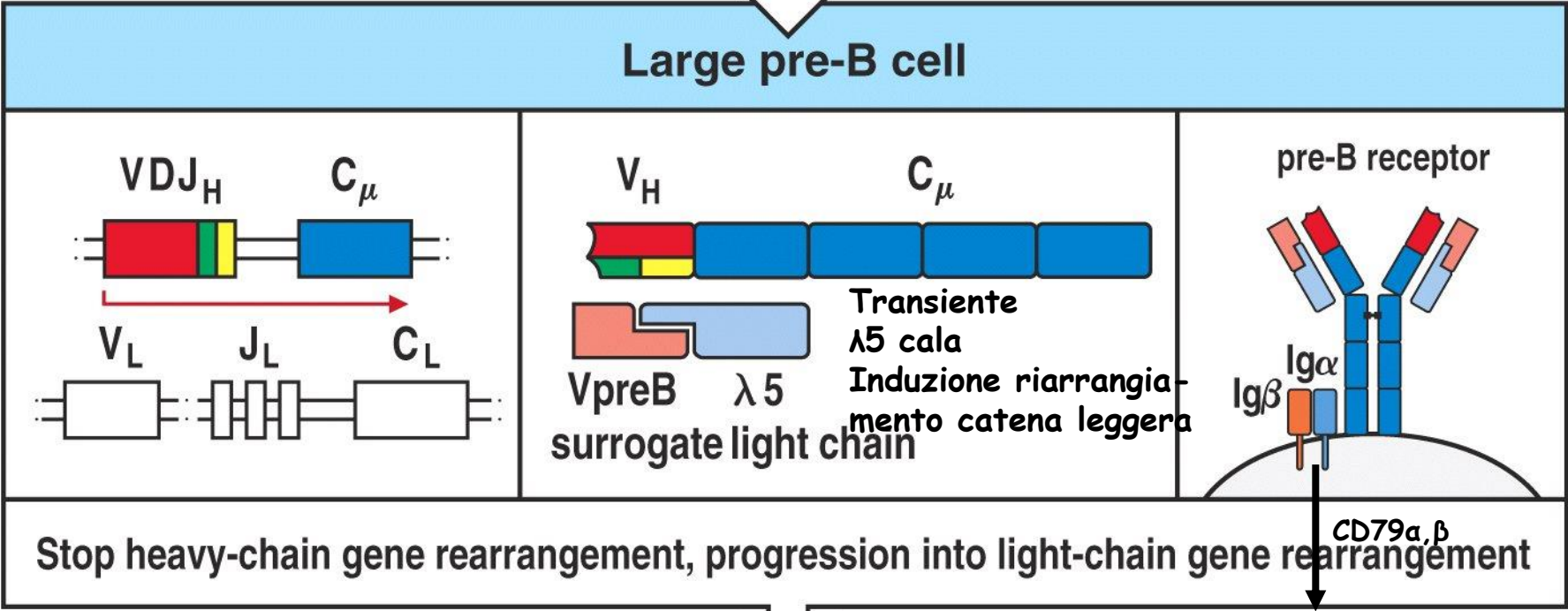
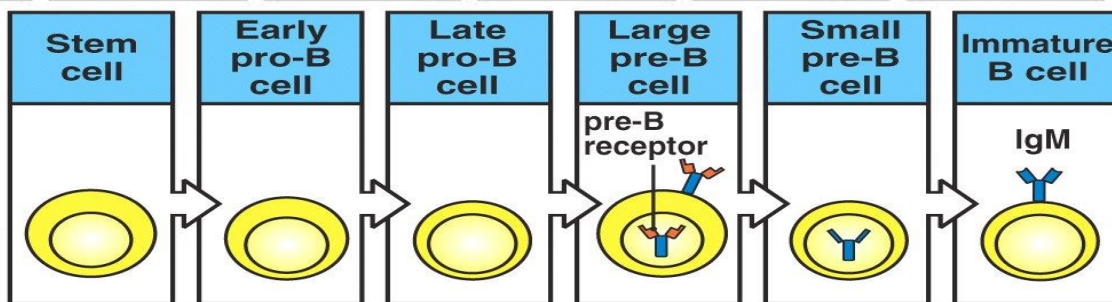
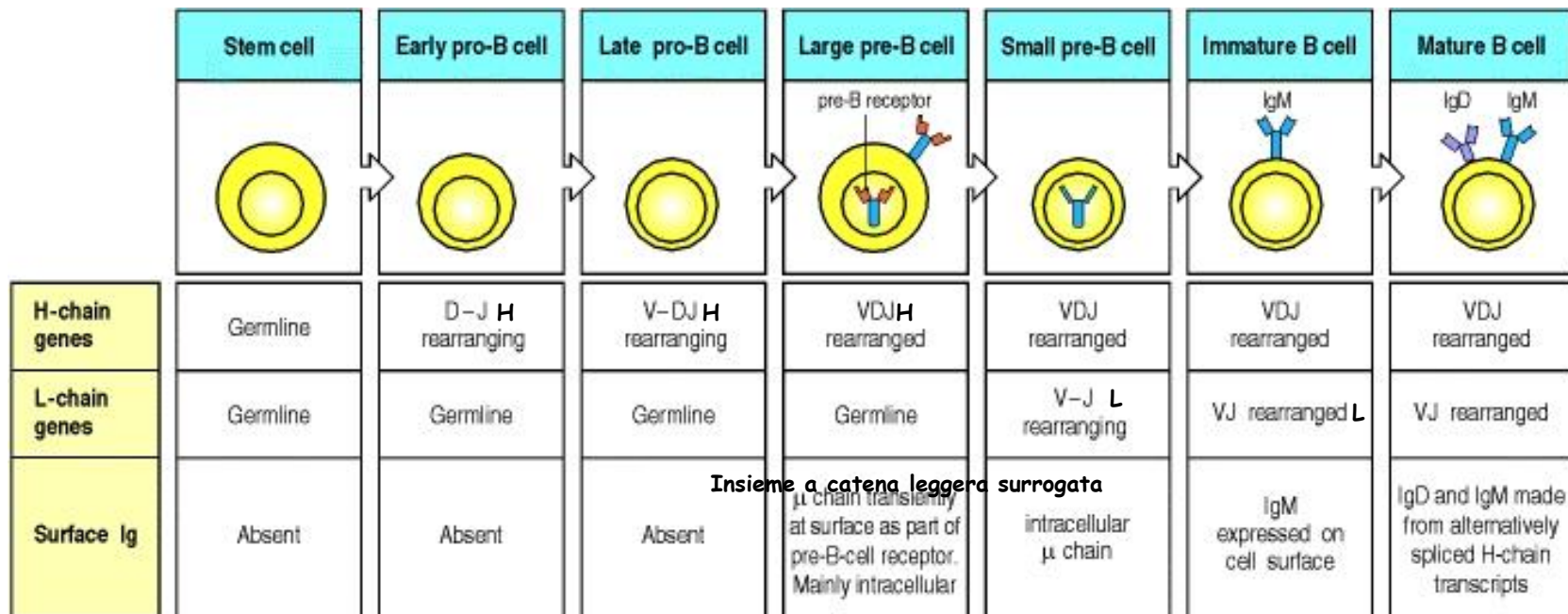


Figure 7-17 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Blocco riarrangiamento catena pesante  
 Proliferazione  
 Induzione riarrangiamento catena leggera

- ✓ Segnale catena pesante completa
- ✓ Soppressione espressione RAG2
- ✓ Inaccessibilità regione V catena pesante
- ✓ Induzione ricombinazione catena κ

# GLI STADI DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI B SI DISINGUONO IN BASE ALL'ESPRESSIONE DELLE CATENE IMMUNOGLOBULINICHE



Protein	Function
RAG-1	Lymphoid-specific recombinase
RAG-2	
TdT	N-nucleotide addition
λ5	Surrogate light-chain components
Vpre B	



Consentono possibile riarrangiamento catena leggera

## Repeated rearrangements are possible at the light-chain loci

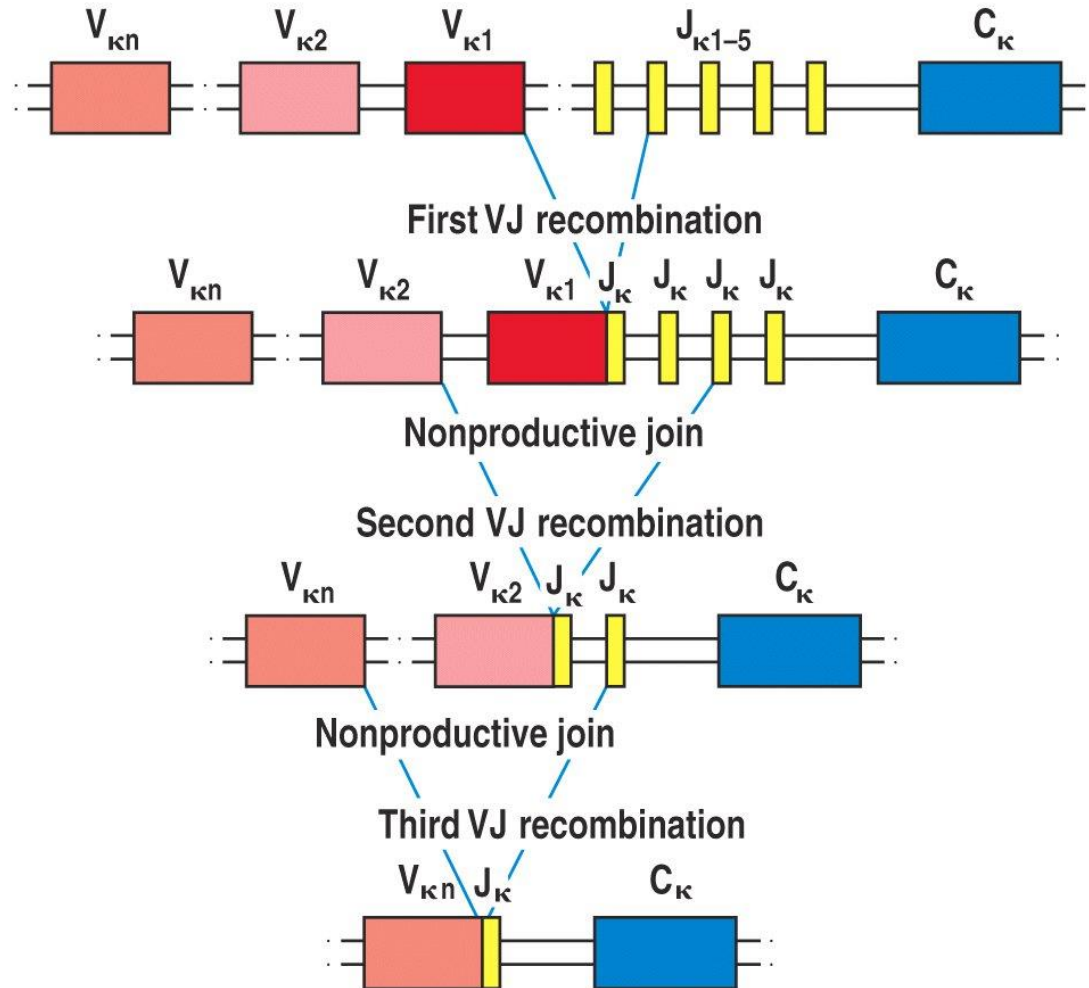
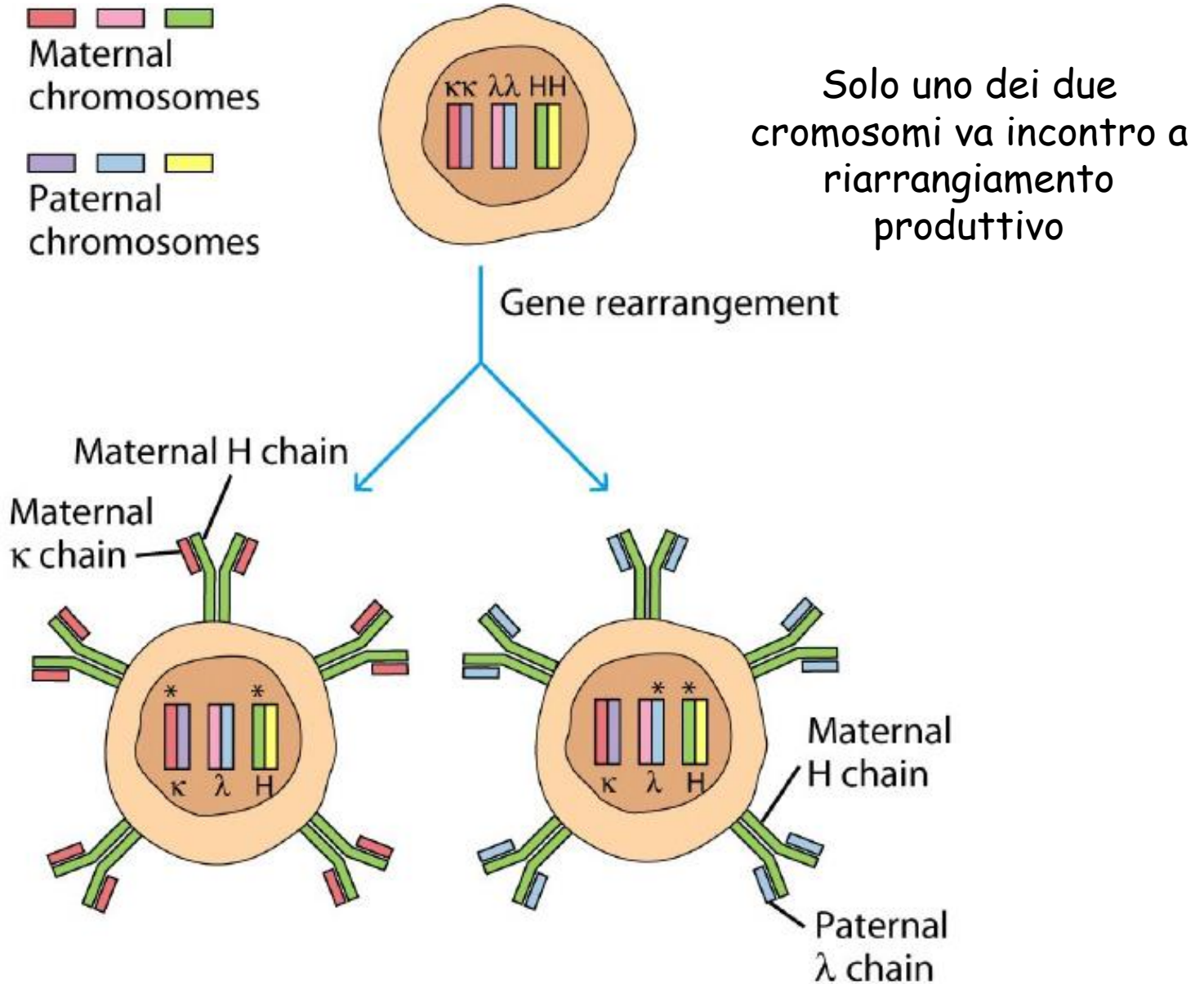


Figure 7-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# ESCLUSIONE ALLELICA



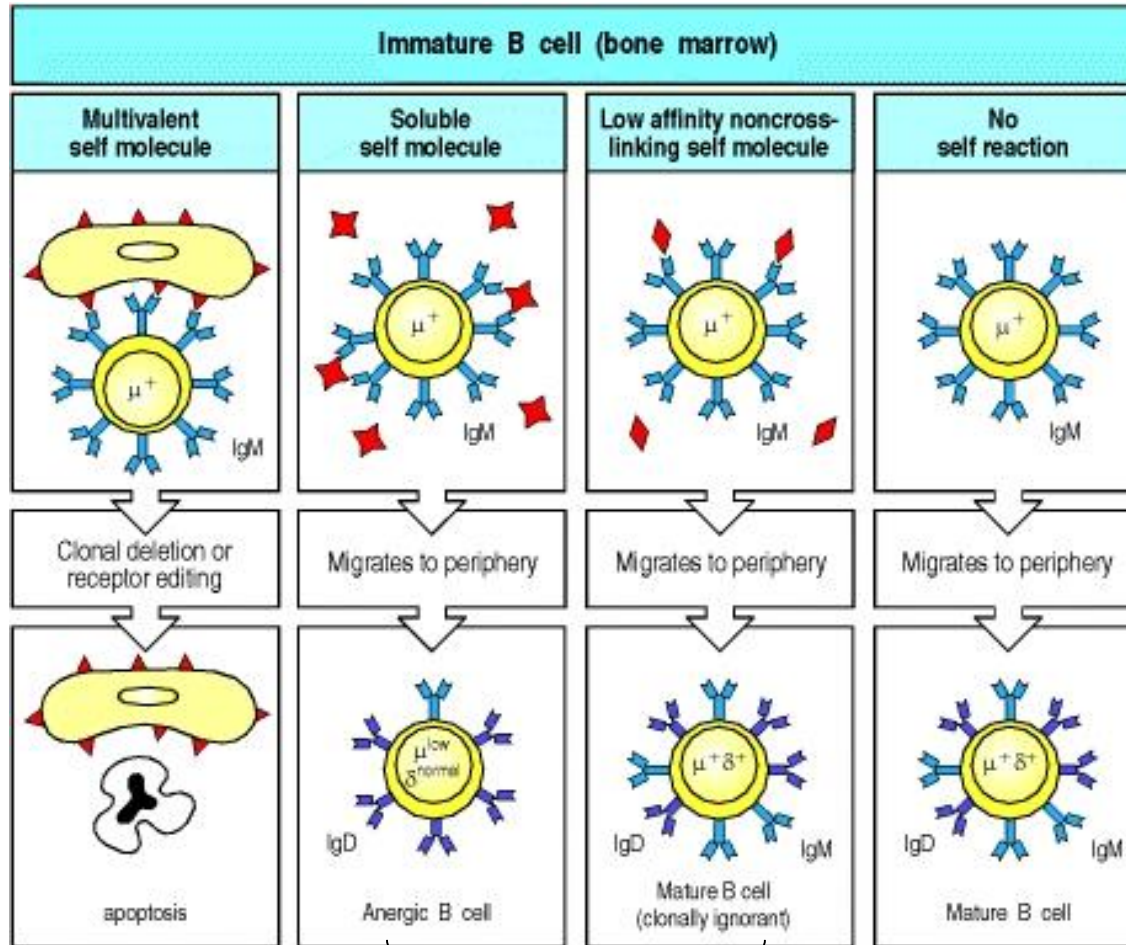
Linfocita B immaturo: esprime IgM di superficie

Selezione nel midollo.....



# SELEZIONE DEI LINFOCITI B A LIVELLO DEL MIDOLLO OSSEO

Linfociti B maturazione controllata da IgM di superficie (sIgM)



Ricombinazione IgL  
fino a che segmenti  
disponibili  
(prima k poi λ)

Delezione  
clonale

Trasduzione del segnale bloccata  
Neilinfonodi non entrano in zona follicolare  
Cellule T tolleranti verso self

# RECEPTOR EDITING

La cellule B reattiva al self può riarrangiare la catena leggera

Down-modulazione IgM  
 Continua sintesi RAG  
 Riarrangiamento catena leggera

Riarrangiamento continua fino a che sono disponibili segmenti V, J

Se finito locus  $\kappa$  inizia con locus  $\lambda$

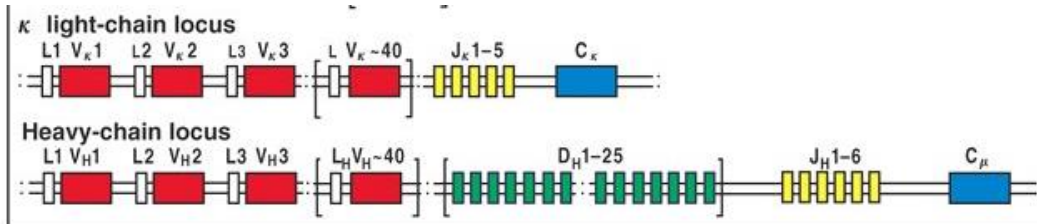
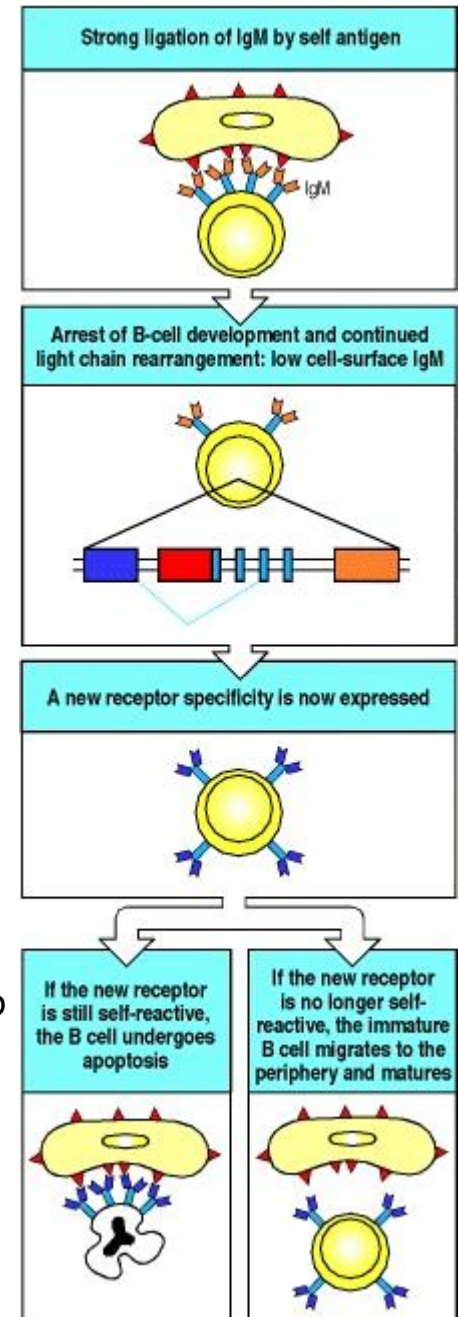
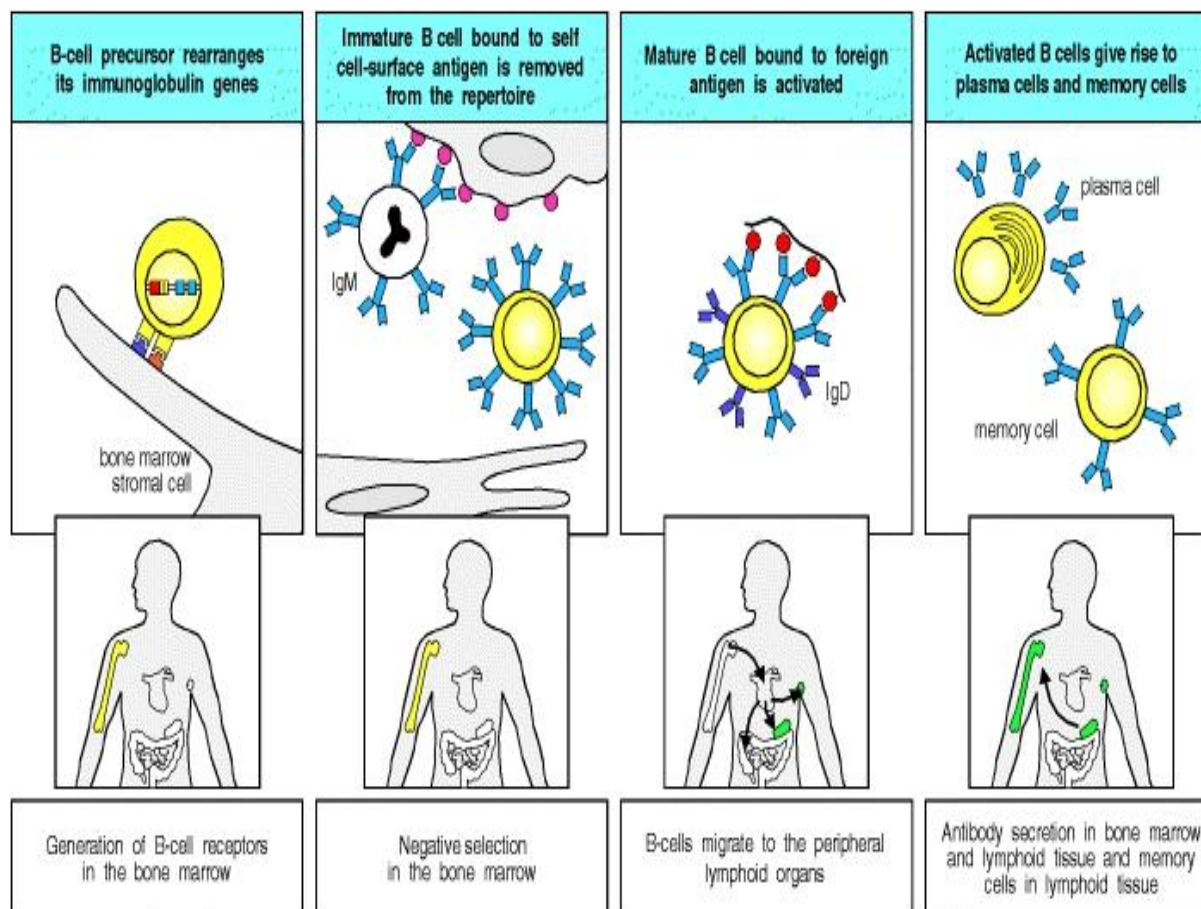


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Linfocita B immaturo: esprime IgM di superficie (sIgM)

Se selezionato positivamente nel midollo:

Migra nella milza dove acquisisce l'espressione di IgD e completa la maturazione antigene-indipendente diventando un linfocita B maturo inattivo



# SELEZIONE NEGATIVA

## Linfociti B immaturi

Se sIgM lega peptidi self nel midollo osseo:

Tentativo di riarrangiamento catena leggera

Alta affinità : apoptosi

Bassa affinità : anergia

## Linfociti B maturi

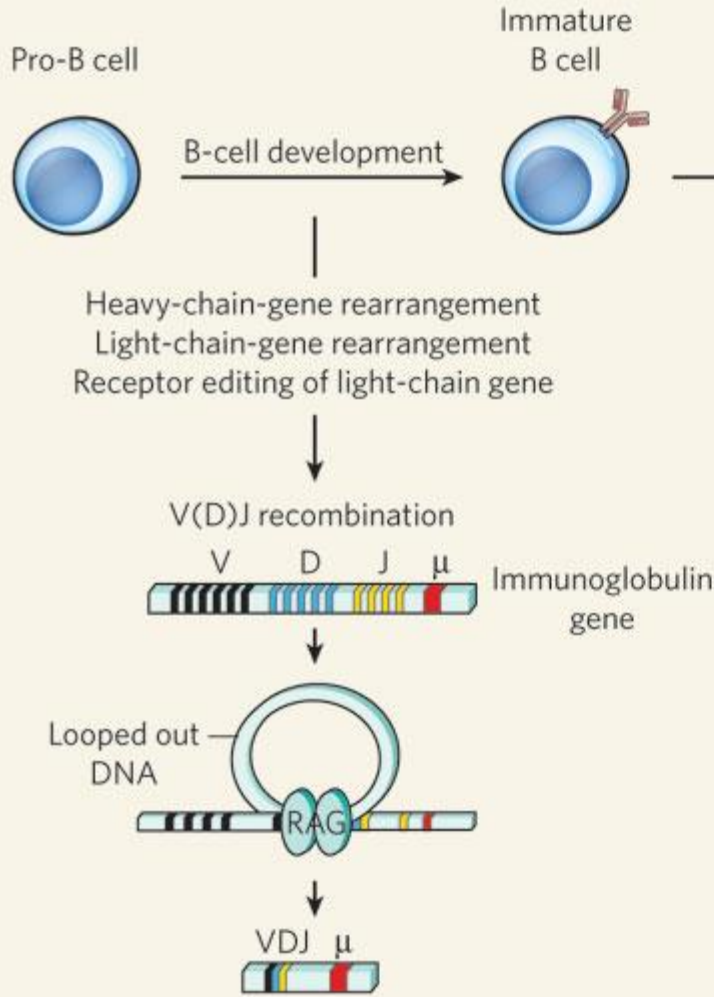
Se sIgM lega peptidi self in periferia:

Apoptosi immediata

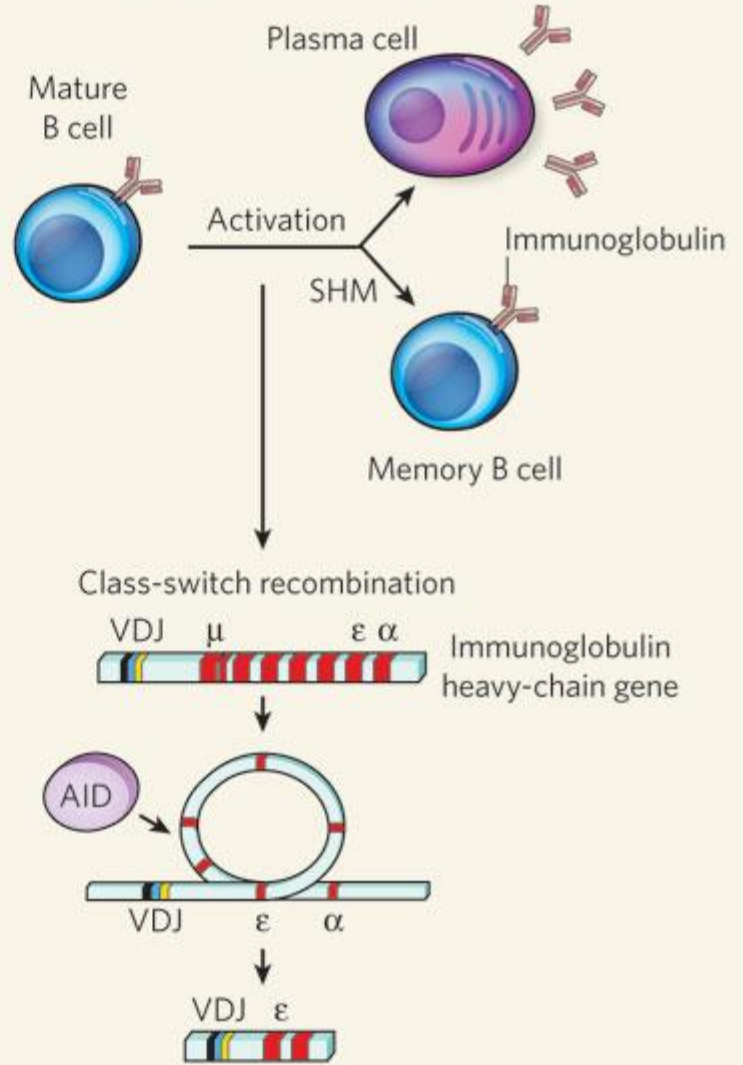
# Legame BCR – Antigene

- ✓ Aggregazione BCR
- ✓ Attivazione linfocita B
- ✓ Aumento proliferazione
- ✓ Aumento B7-1 (CD86)/B7-2(CD80)
- ✓ Aumento recettori per citochine (IL-2, IL-4, BAFF)
- ✓ Aumento CCR7
- ✓ Migrazione ad aree T

**a** V(D)J recombination  
(bone marrow)



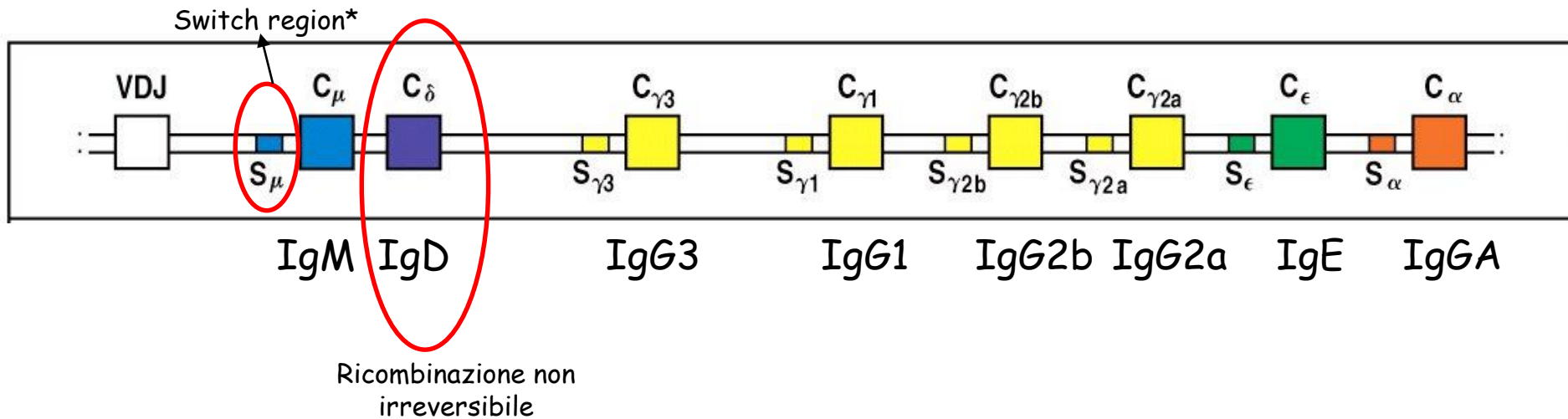
**b** Class-switch recombination  
(peripheral lymphoid tissues)





# DOMINI COSTANTI CATENA PESANTE

Cambio di classe (isotipico)



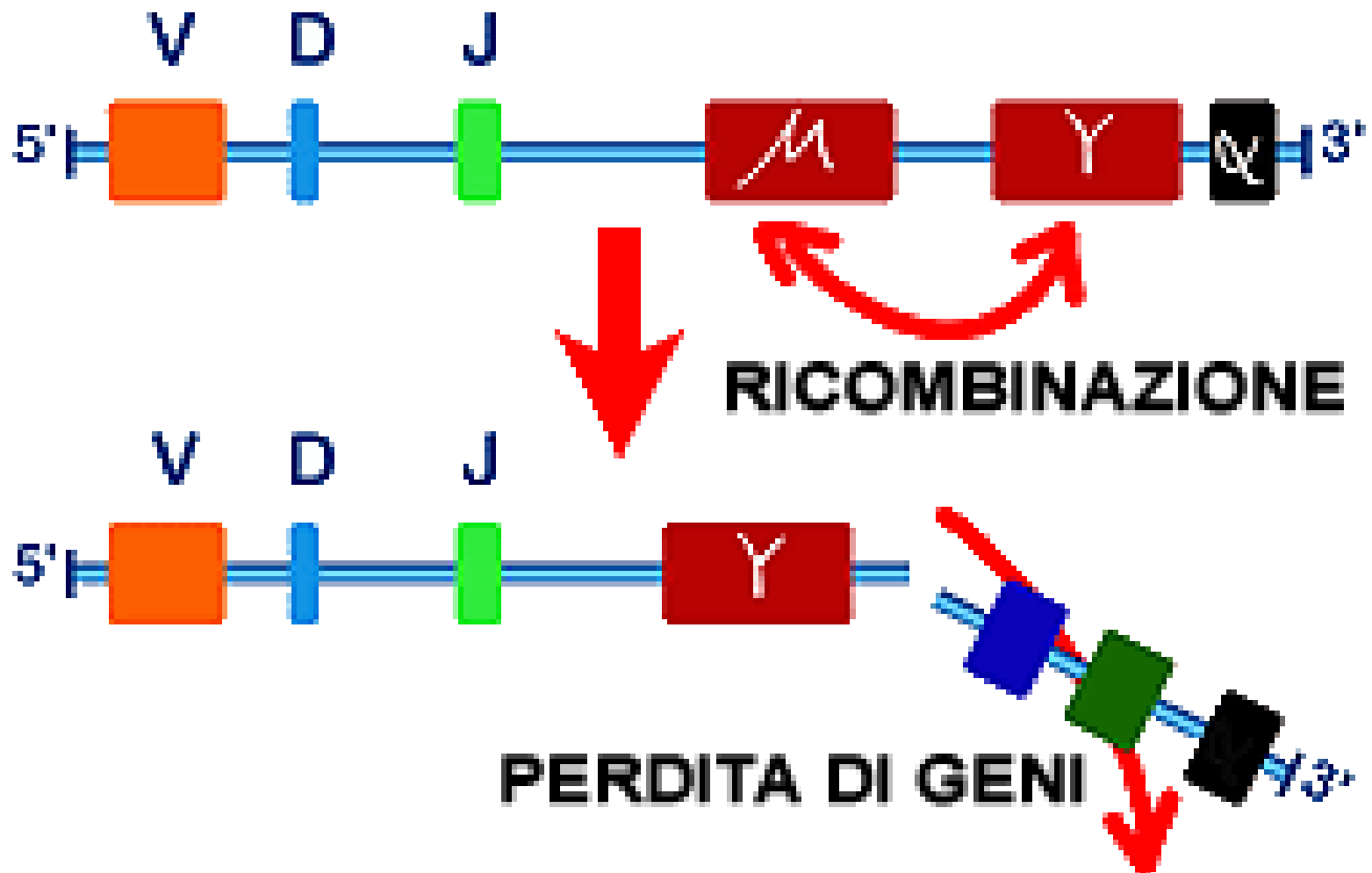
Linfocita B immaturo: esprime IgM di superficie

Se selezionato positivamente nel midollo:

Migra nella milza dove acquisisce l'espressione di IgD e completa la maturazione antigene-indipendente diventando un linfocita B maturo inattivo

\*Ripetizioni GAGCT, GGGGGT

# SCHEMA DELLO SCAMBIO DI ISOTIPO DELLE IMMUNOGLOBULINE



# Ricombinazione irreversibile ma può associarsi a C diverse

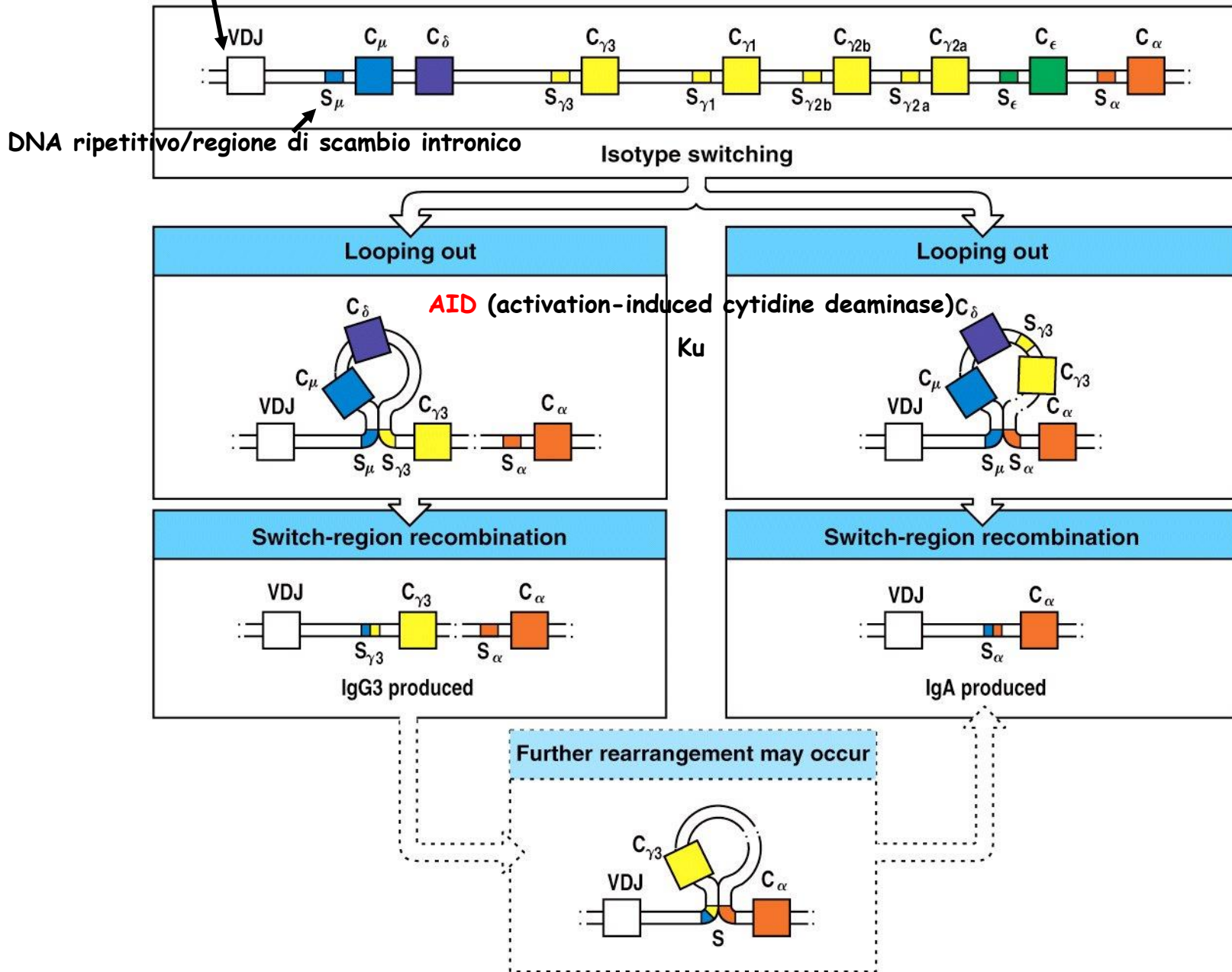
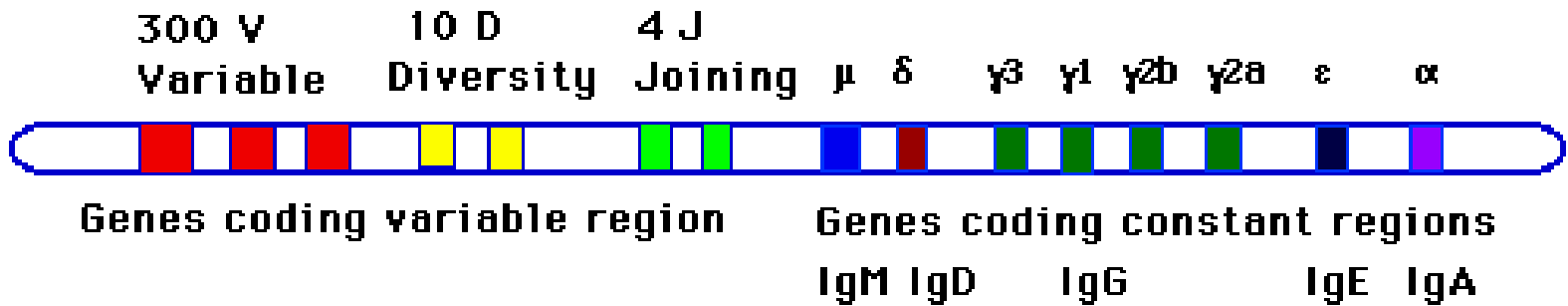
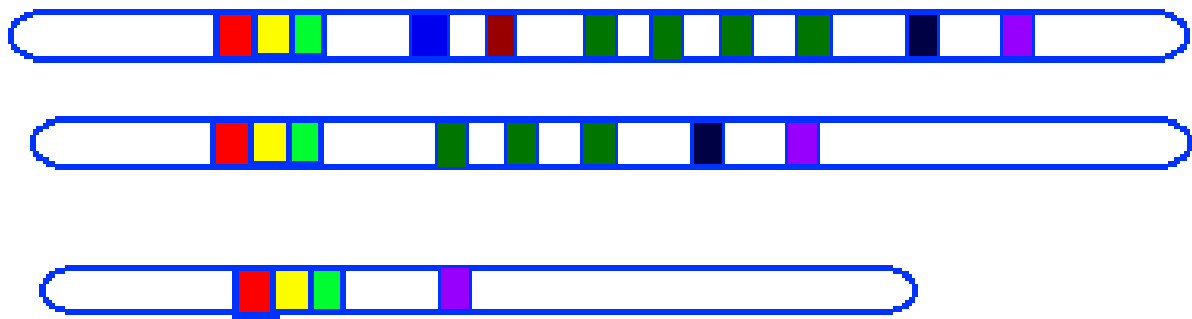


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

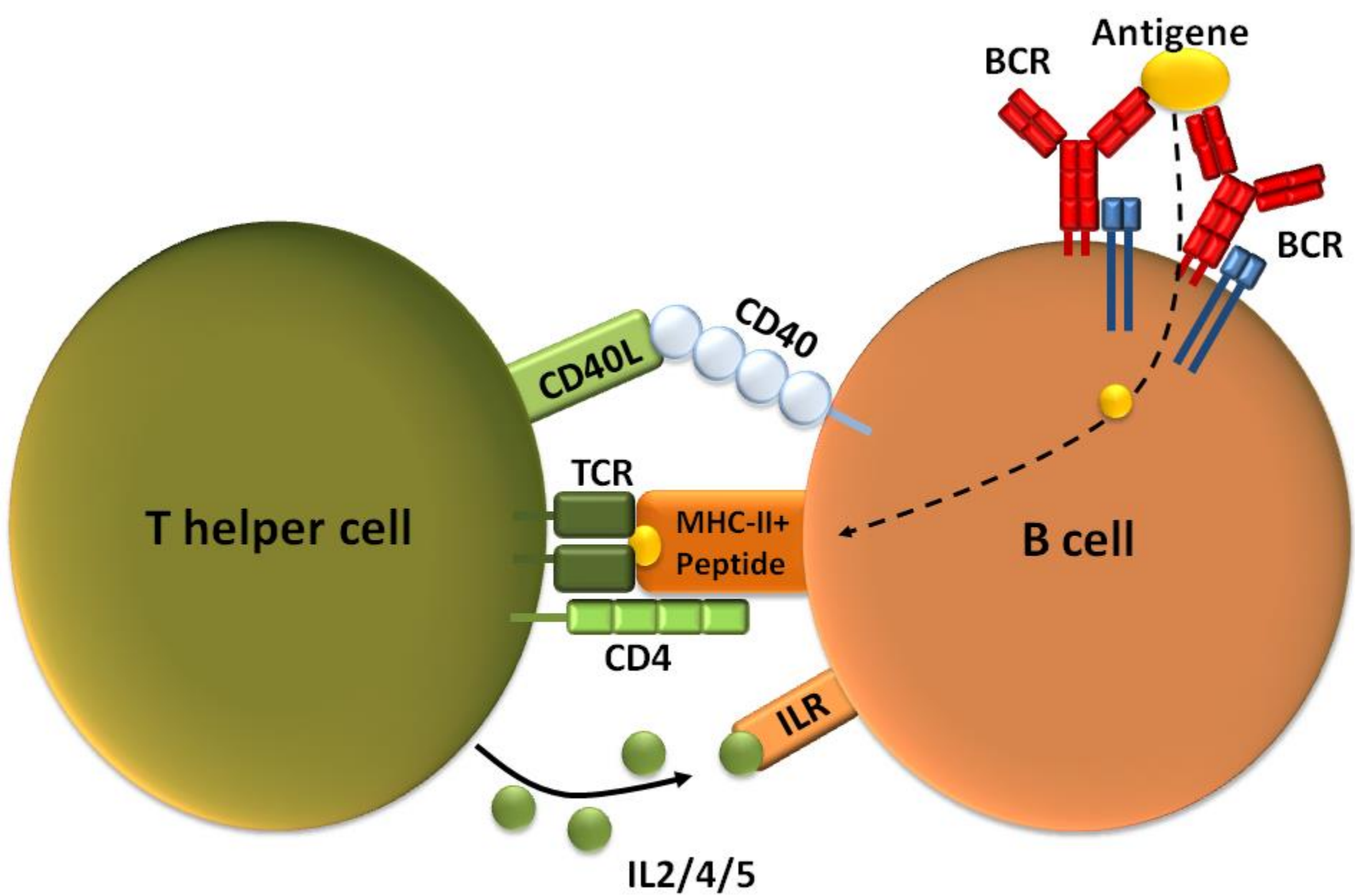


B Cell IgM  
 Class  
 switch to  
 IgG  
 Class  
 switch to  
 IgA



## Scambio di classe

Citochine (IL-4 - IgE; IFN-gamma – IgG)  
 Legame CD40/CD40L (Linfocita T)



# SCAMBIO ISOTIPICO

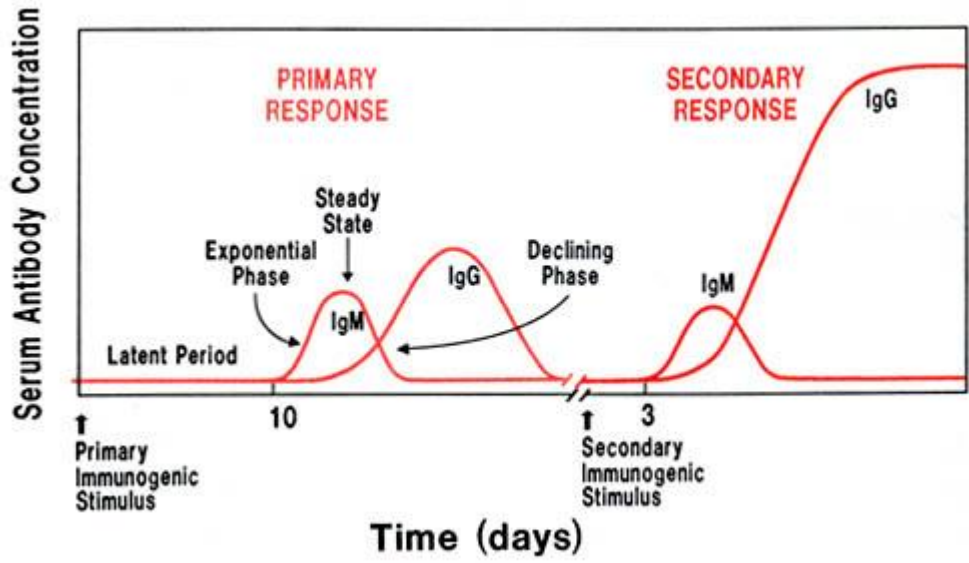
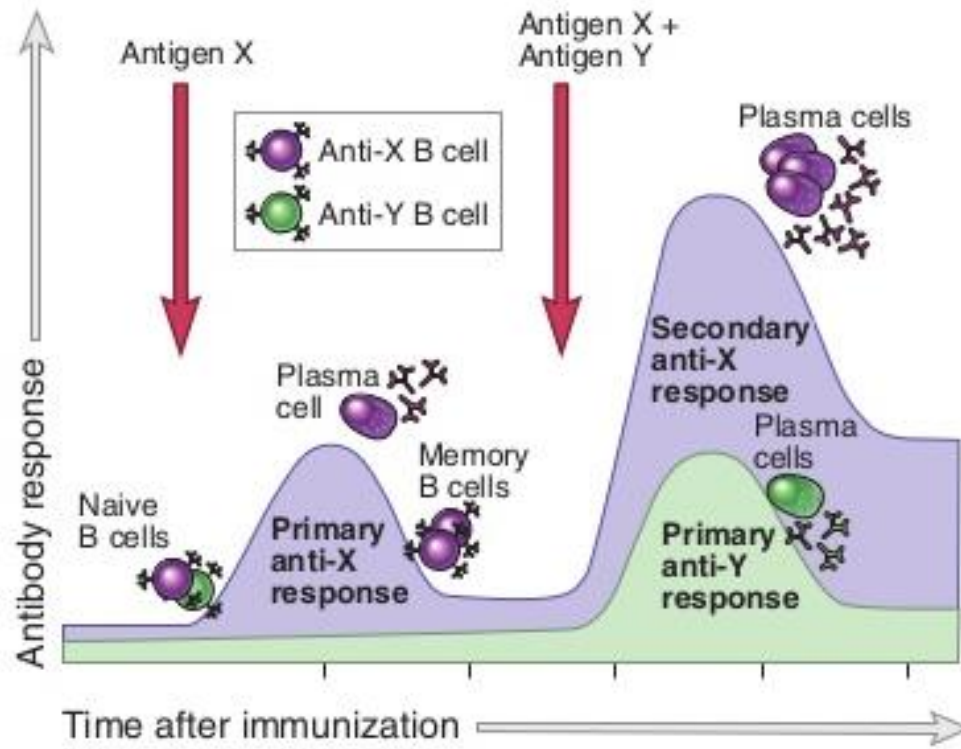
## SWITCH DI CLASSE

- Avviene in cellule B attivate stimulate dall'antigene
- Permette alla stessa regione V, stessa specificità antigenica, di svolgere diverse funzioni effettive



**FIGURE 1-7 Primary and secondary immune responses.**

Antigens X and Y induce the production of different antibodies (a reflection of specificity). The secondary response to antigen X is more rapid and larger than the primary response (illustrating memory) and is different from the primary response to antigen Y (again reflecting specificity). Antibody levels decline with time after each immunization. The level of antibody produced is shown as arbitrary values and varies with the type of antigen exposure. Only B cells are shown, but the same features are seen with T cell responses to antigens. The time after immunization may be 1-3 weeks for a primary response and 2-7 days for a secondary response, but the kinetics vary depending on the antigen and nature of immunization.



# CAMBIO DI ISOTIPO

Indispensabile presenza CD40\*

Controllato da citochine prodotte da T helper

Role of cytokines in regulating Ig isotype expression							
Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- $\gamma$	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- $\beta$	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

\*Individui senza CD40L sviluppano **Immunodeficienza da Iper IgM**: livelli elevati di IgM, infezioni ricorrenti, diminuzione estrema o assenza nel siero di immunoglobuline (IgG e IgA)

## Anticorpi anti-isotipo

- Quantificare Ig in patologie
- Diagnosi immunodeficienze

# Ig di MEMBRANA e SOLUBILI

Regione costante ha due esoni

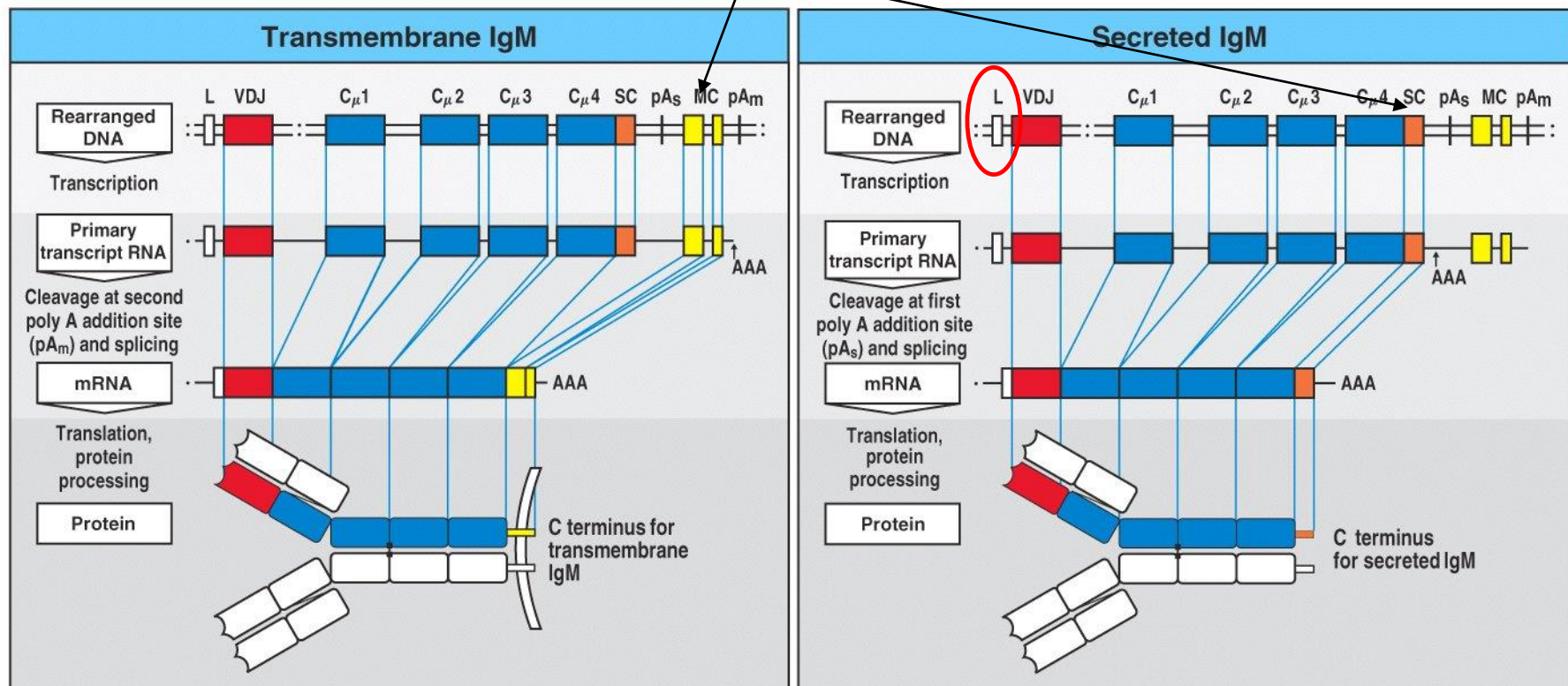


Figure 4-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

pA: sito di poliadenilazione

L: sequenza leader, direziona secrezione

MC: regione trans-membrana

SC: C-terminale secreta



# Ig membrana: espansione clonale, maturazione

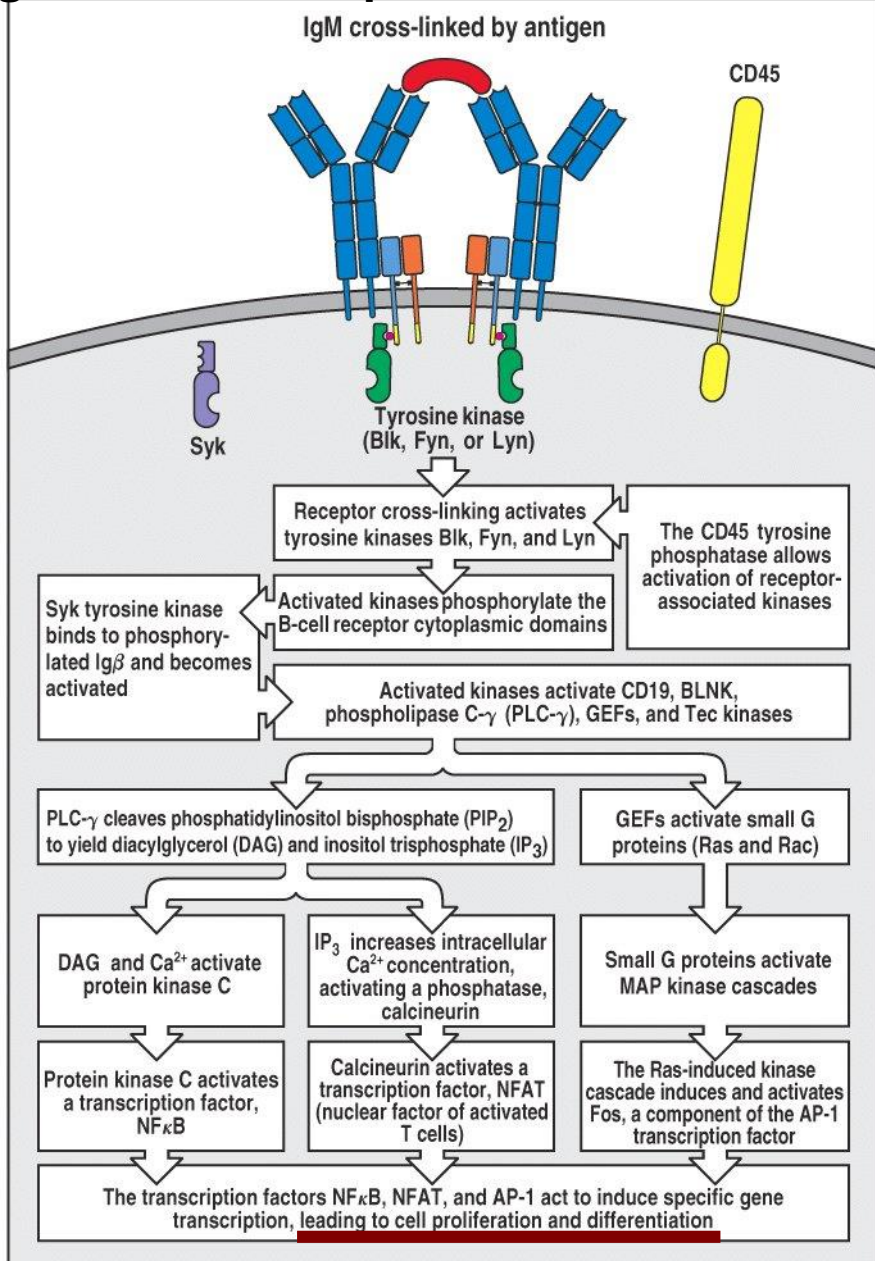


Figure 6-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Ig solubili

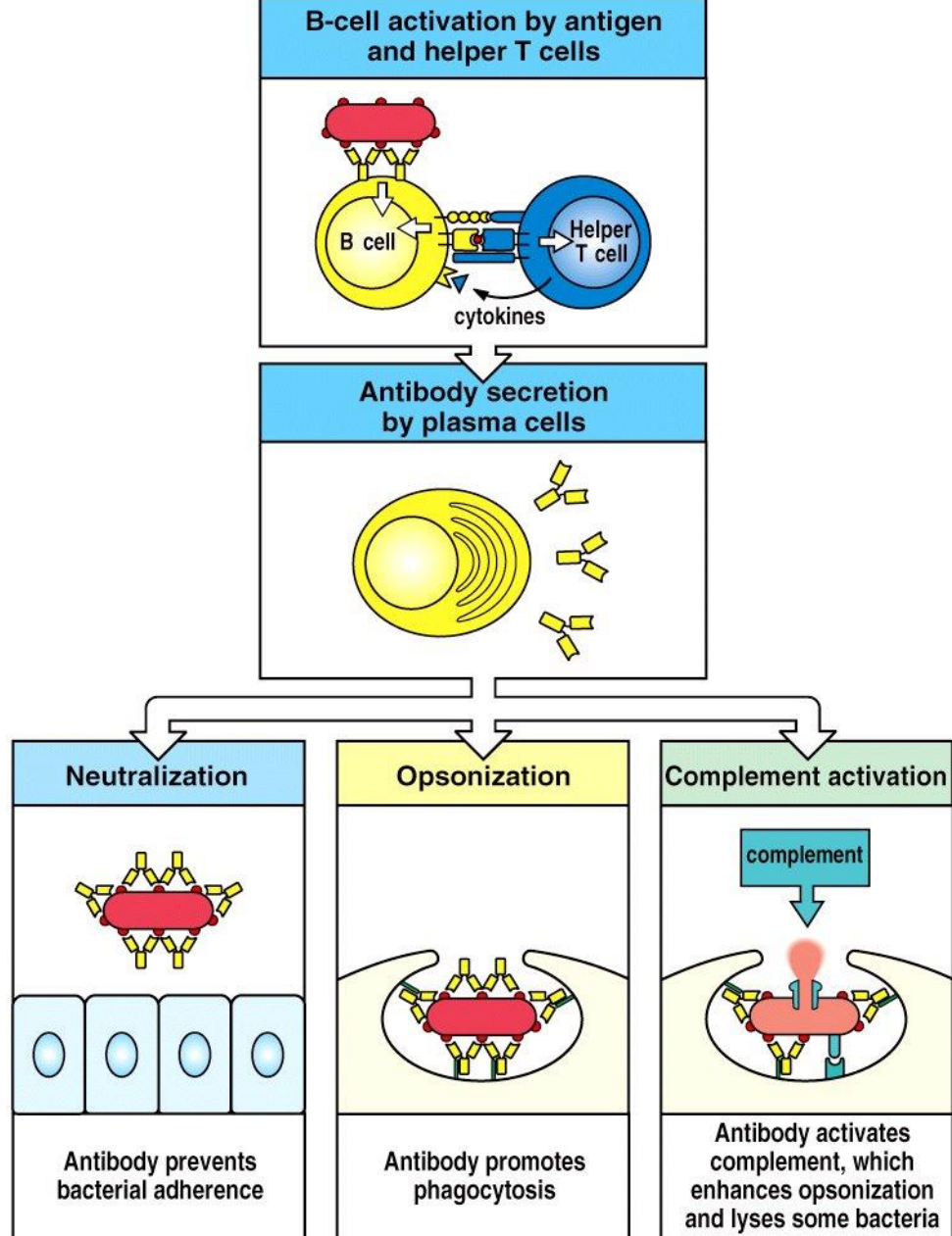


Figure 9-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Alcuni linfociti B attivati migrano e formano un centro germinale

Nel centro germinale i linfociti B subiscono:

Cambio isotipico - regione C

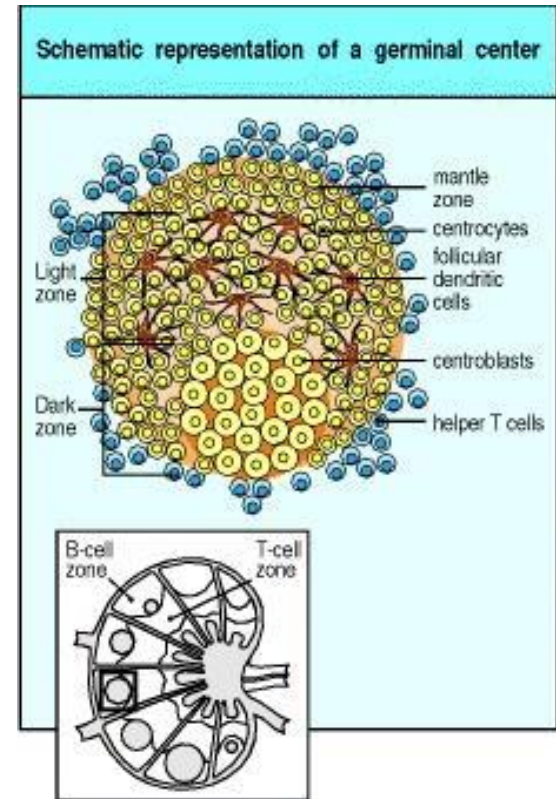
Induzione secrezione Ig

**Ipermutazione somatica - regione V**

Maturazione d'affinità



V(D)J non può subire ulteriori ricombinazioni ma può subire ipermutazione somatica



# IPERMUTAZIONE SOMATICA

V(D)J non può subire ulteriori ricombinazioni ma può subire ipermutazione somatica (linfonodi)

Giorno 0  
Immunizzazione

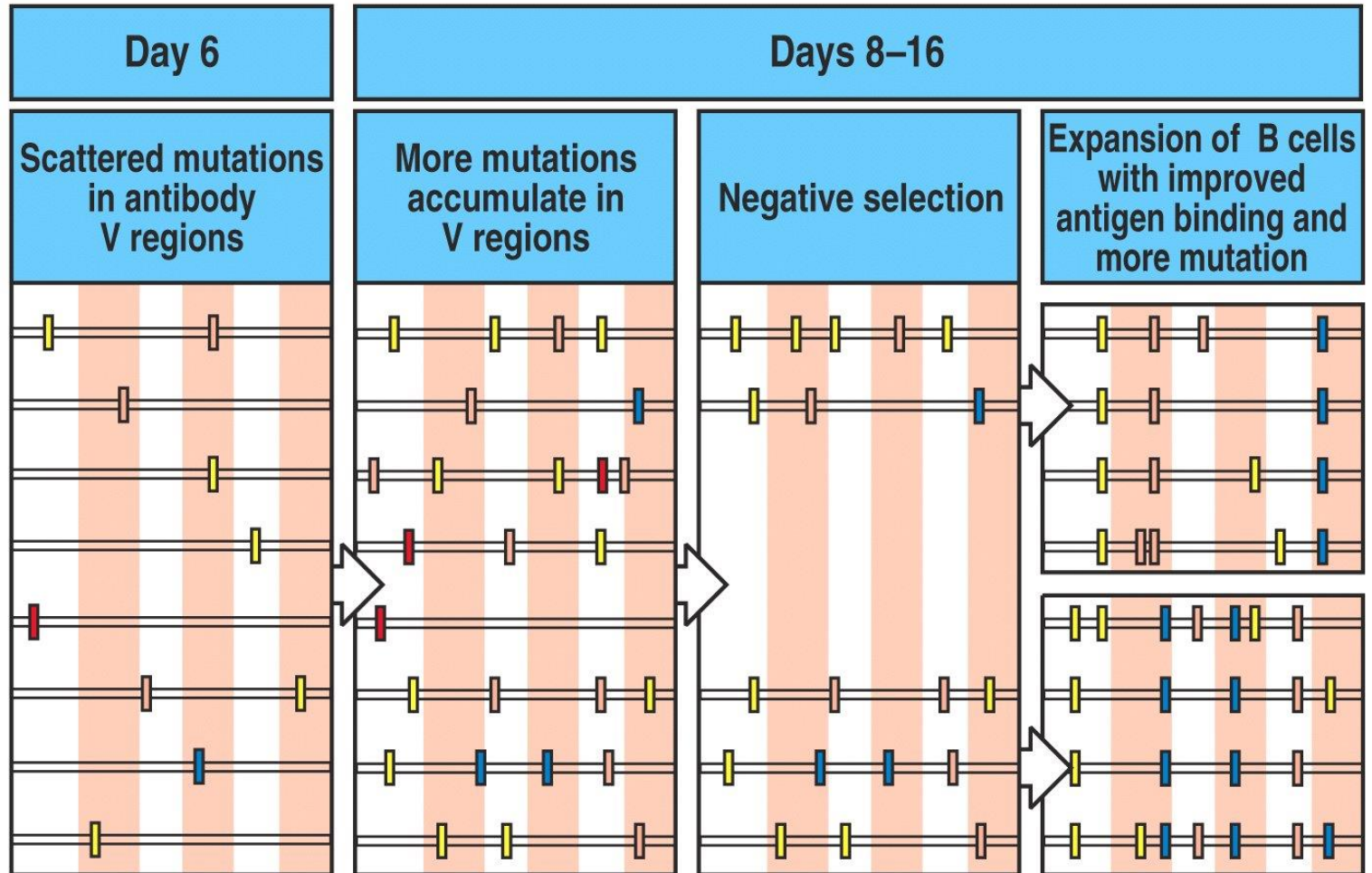


Figure 4-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

AID (activation-induced cytidine deaminase): deamina citosina

DNA riparato può portare a cambio nucleotide



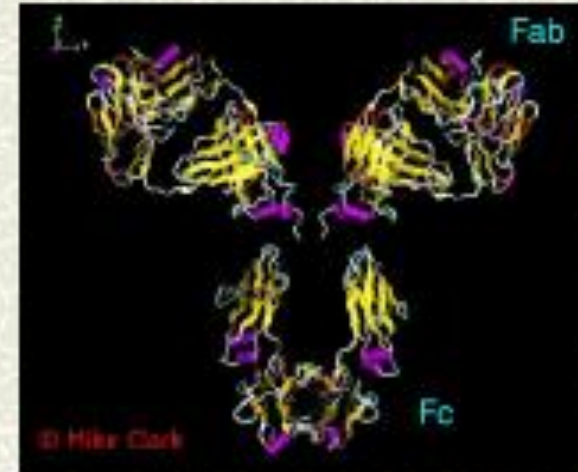
# LE 2 FACCE DELLE IMMUNOGLOBULINE

---

**RICONOSCIMENTO SPECIFICO  
DELL'ANTIGENE TARGET MEDIATO DAL  
DOMINIO VARIABILE AMINOTERMINALE  
DELLE DUE REGIONI Fab DELL'ANTICORPO.**

↓  
**NEUTRALIZZAZIONE**

**INTERAZIONE DEL DOMINIO COSTANTE  
DELLA REGIONE Fc DELL'ANTICORPO CON  
DIVERSE MOLECOLE EFFETTRICI.**



# FcR

I RECETTORI FcR SONO IN GRADO DI INTERAGIRE CON LA PORZIONE COSTANTE Fc DELLE IMMUNOGLOBULINE, NON RICONOSCONO DIRETTAMENTE L'ANTIGENE

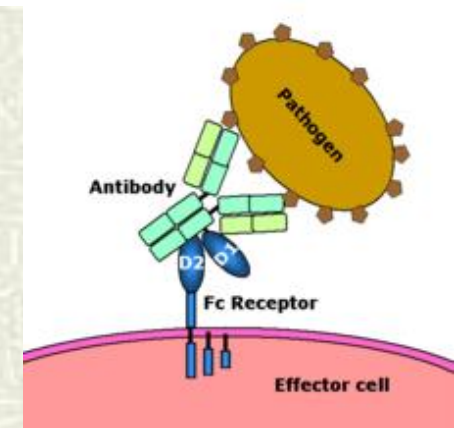
L'INTERAZIONE CON IL LIGANDO REGOLA LA RISPOSTA BIOLOGICA DELLA CELLULA SU CUI IL RECETTORE È ESPRESSO (ATTIVAZIONE/INIBIZIONE)

LA FUNZIONE EFFETTRICE DIPENDE DALLA CELLULA, DALLA SOTTOCLASSE DI ANTICORPO E DAL TIPO DI RECETTORE.

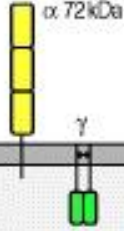
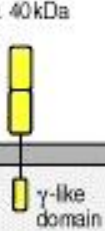
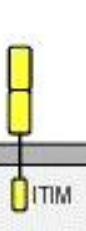
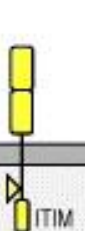
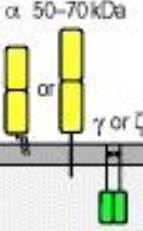
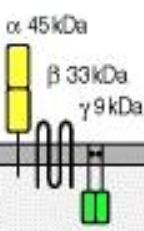
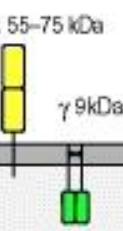
SONO PRESENTI RECETTORI SPECIFICI PER LE DIVERSE CLASSI DI IMMUNOGLOBULINE

- ALTA AFFINITA'/BASSA AFFINITA'
- ESPRESSIONE COSTITUTIVA/INDOTTA
- AFFINITA' SPECIFICA PER LE SOTTOCLASSI

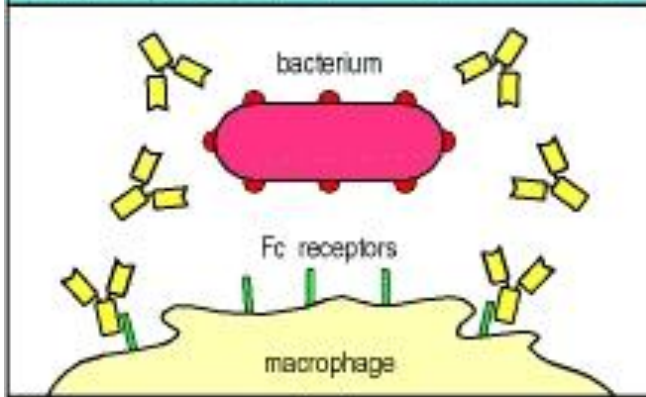
QUESTI RECETTORI SONO MEMBRI DELLA SUPERFAMIGLIA DELLE IMMUNOGLOBULINE





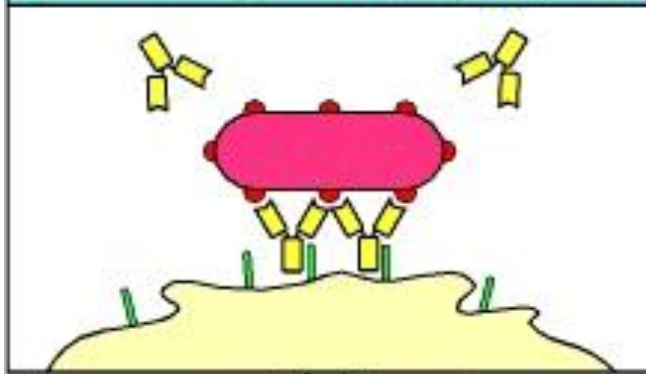
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)
Structure							
Binding	IgG1 $10^8 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	IgE $10^{10} \text{ M}^{-1}$	IgA1, IgA2 $10^7 \text{ M}^{-1}$
Order of affinity	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3		IgA1=IgA2
Cell type	Macrophages Neutrophils† Eosinophils† Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils† Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils†
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing

**Free immunoglobulin does not cross-link Fc receptors**

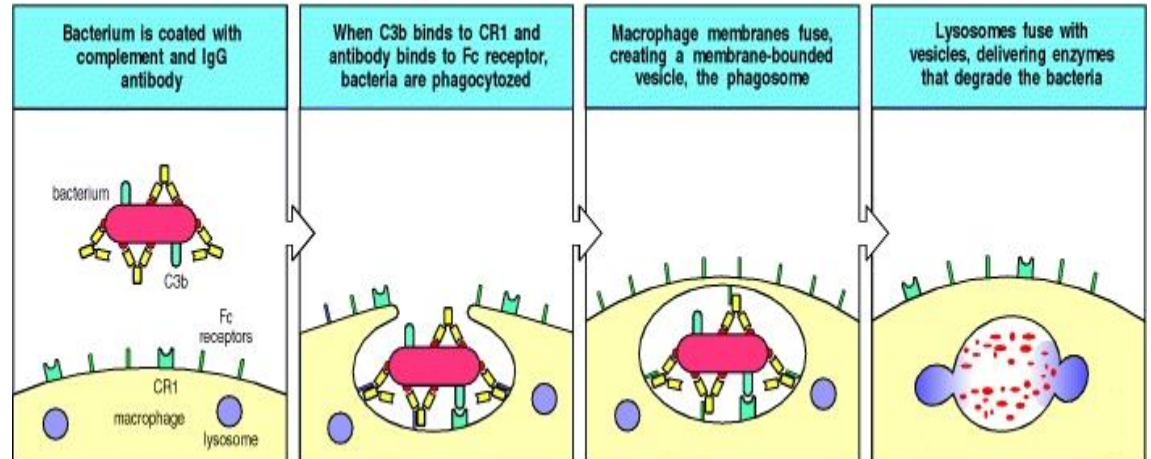


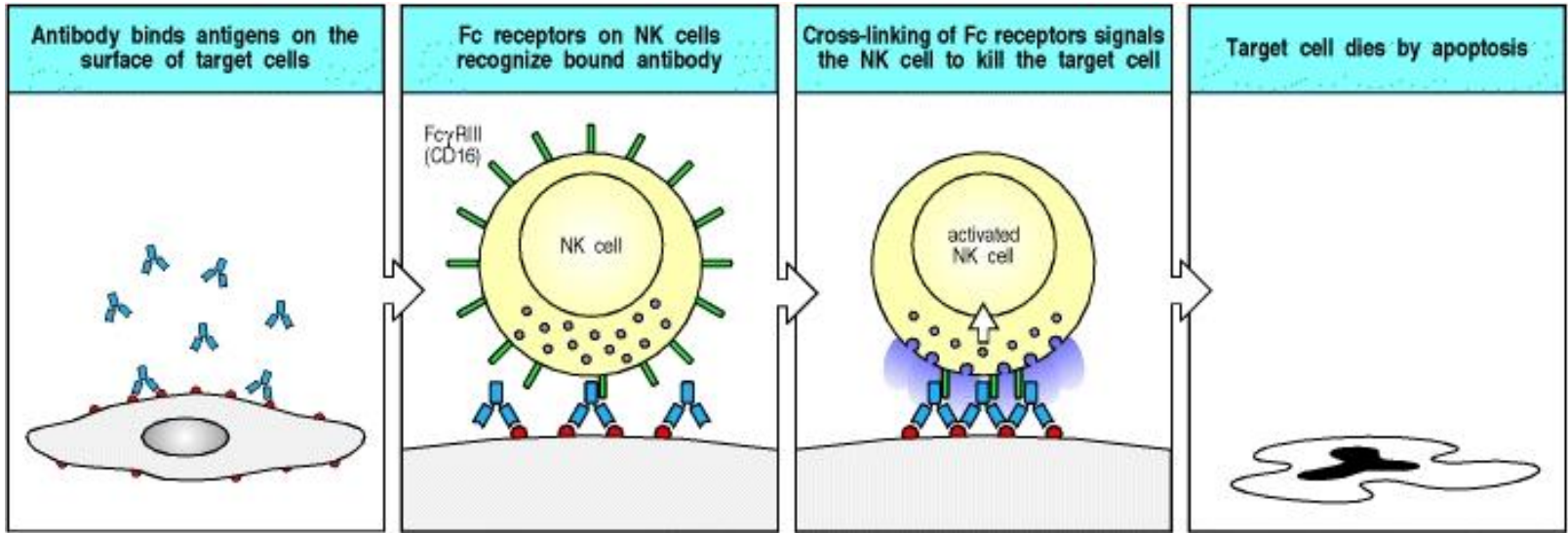
No activation of macrophage,  
no destruction of bacterium

**Aggregation of immunoglobulin on bacterial surface allows cross-linking of Fc receptors**

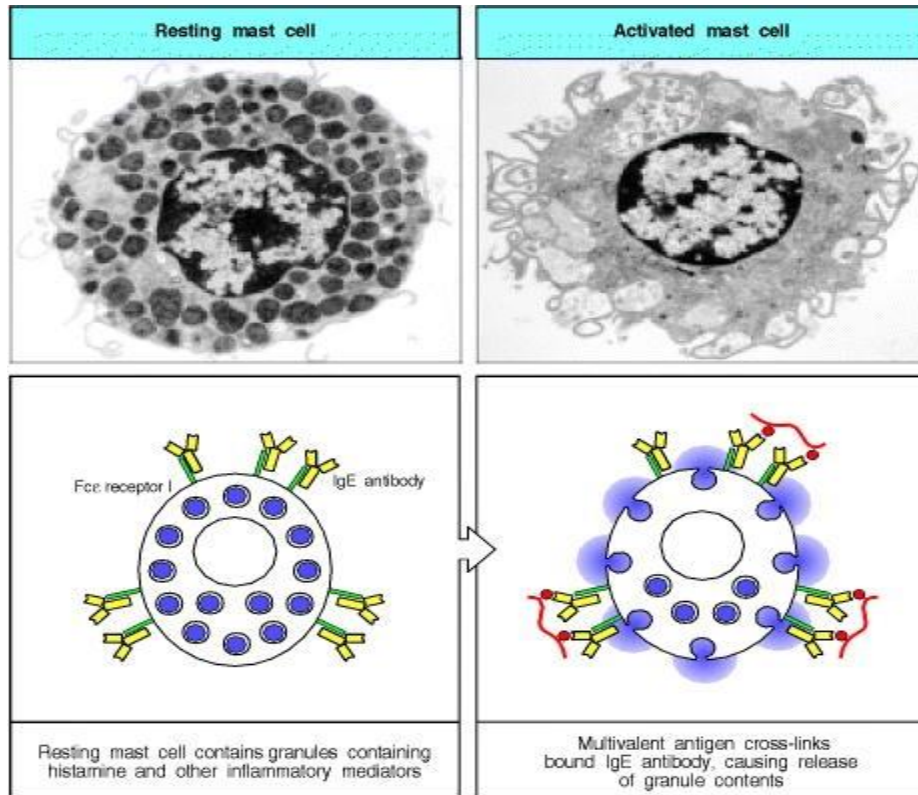


Activation of macrophage leading  
to phagocytosis and destruction of bacterium





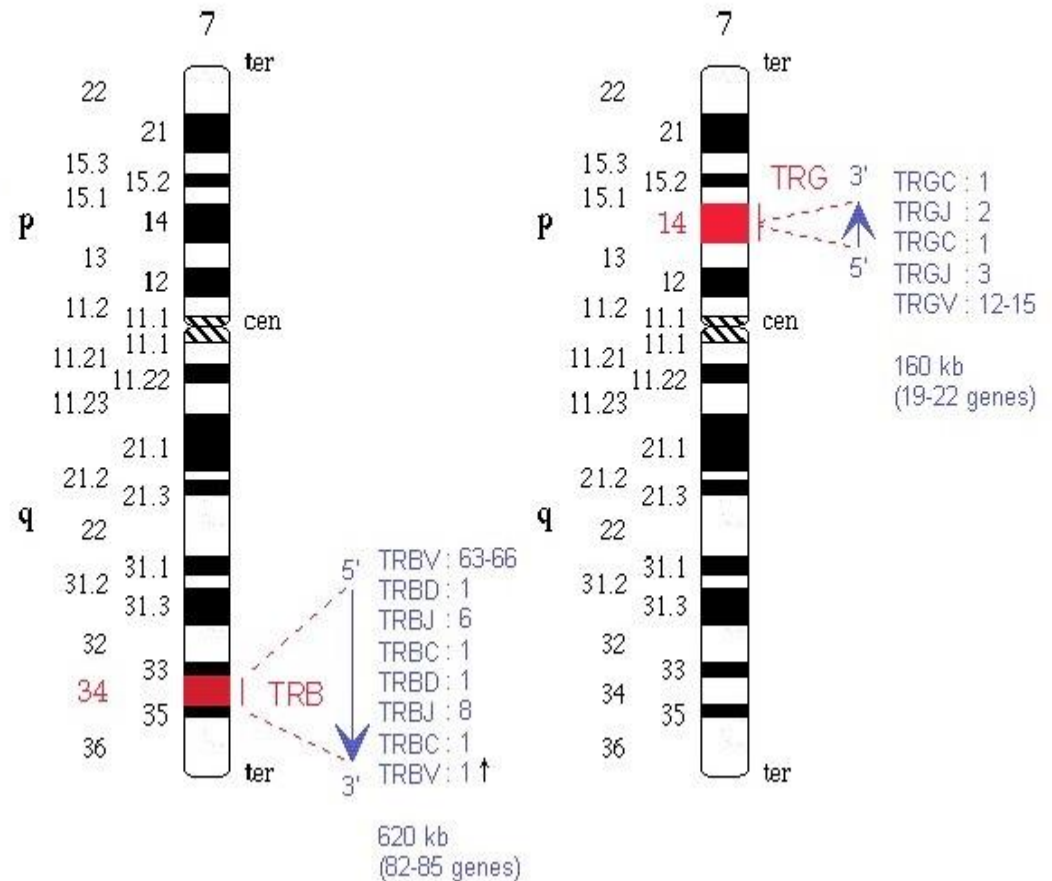
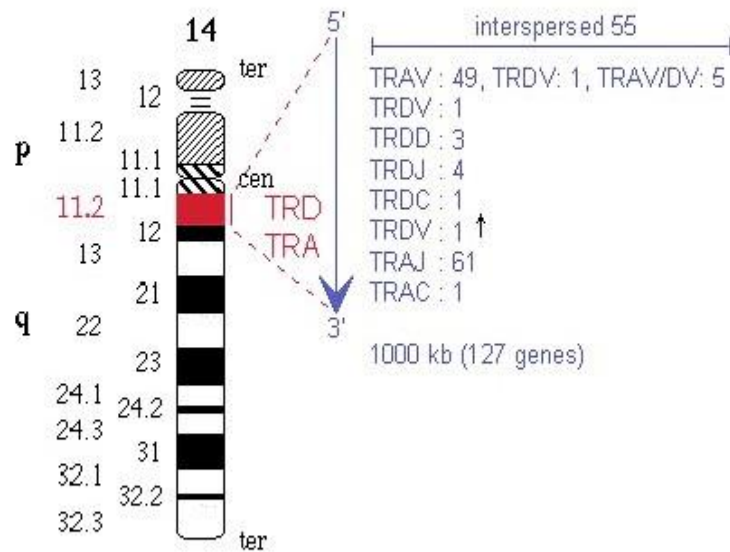
**ADCC:**  
**Citotossicità**  
**cellulare**  
**mediata da**  
**anticorpi**





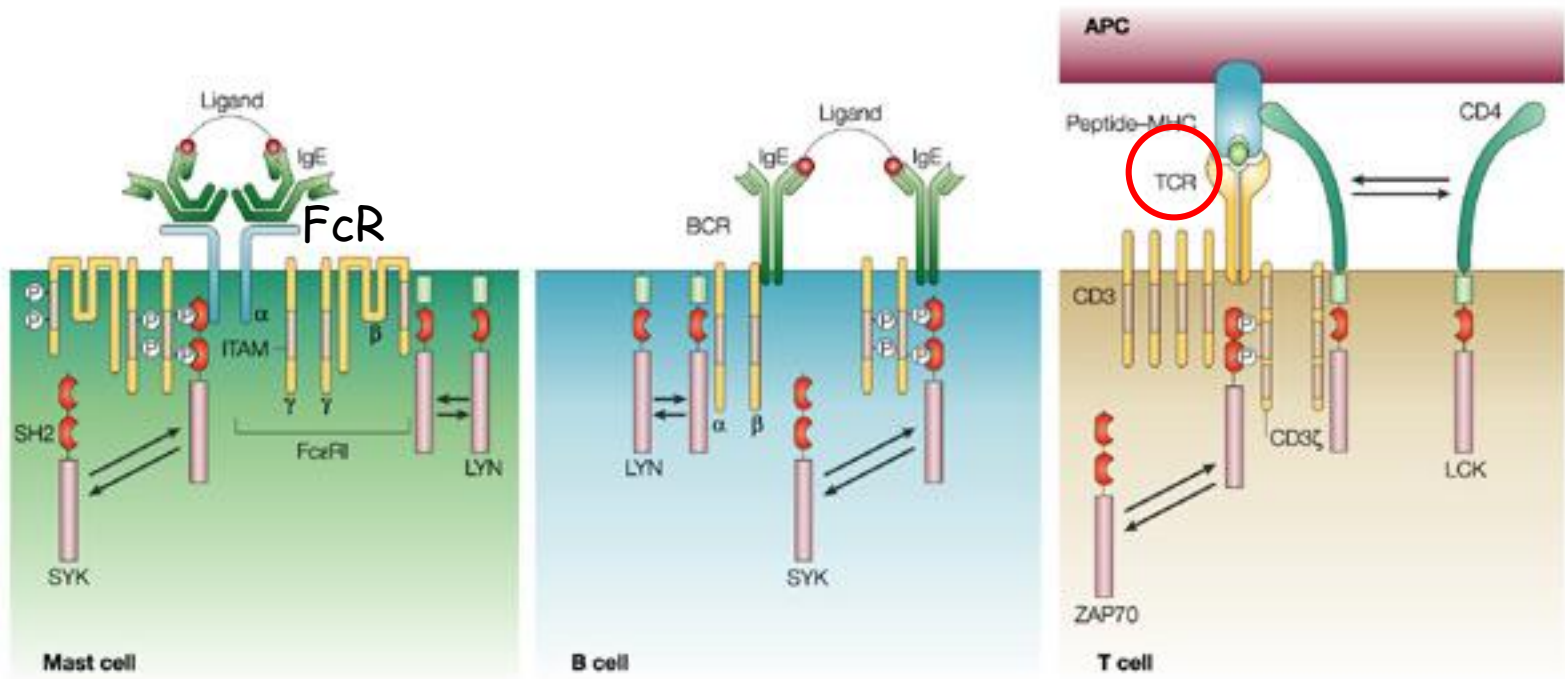


# Chromosomal location of the TCR $\alpha/\delta$ , $\beta$ and $\gamma$ chain loci in man



locus representations from the International Immunogenetics Information System (IMGT) server (<http://www.imgt.org/>)

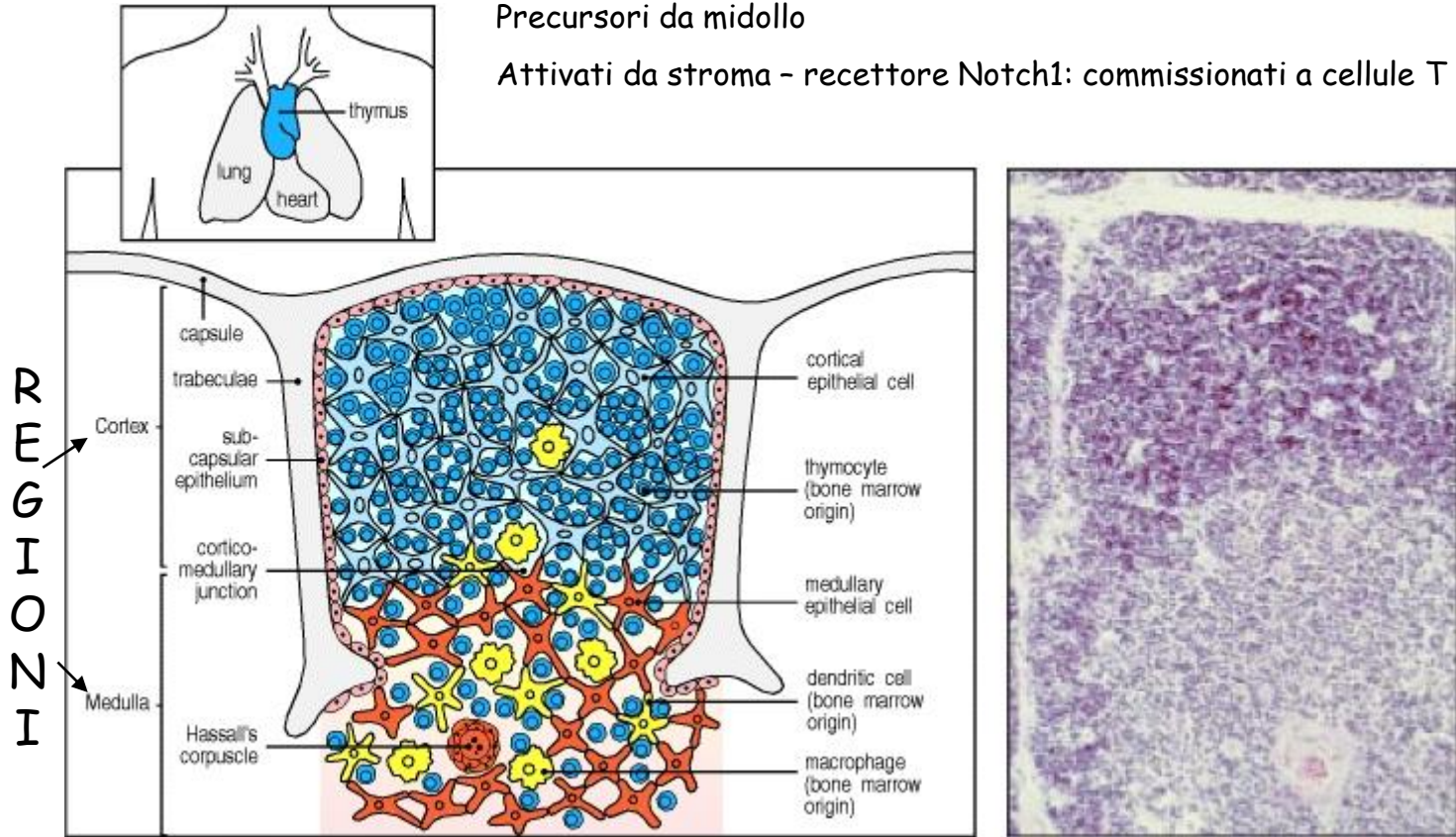




Attivazione risposta immunitaria

# MATURAZIONE LINFOCITI T

## (Thymus-dependent cells)



Immaturi

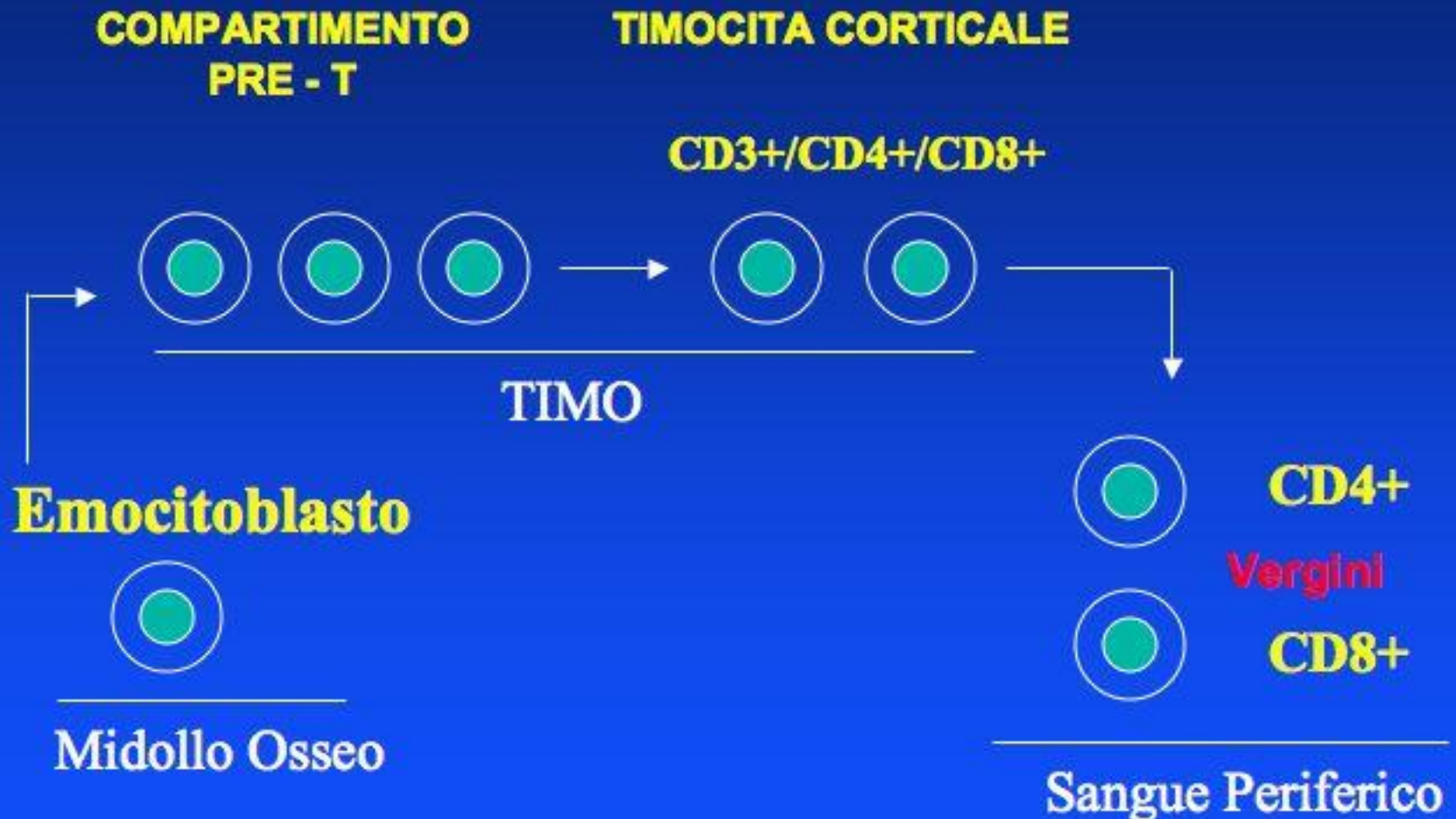
Selezione:  
98% selezione -

Formato da numerosi lobuli

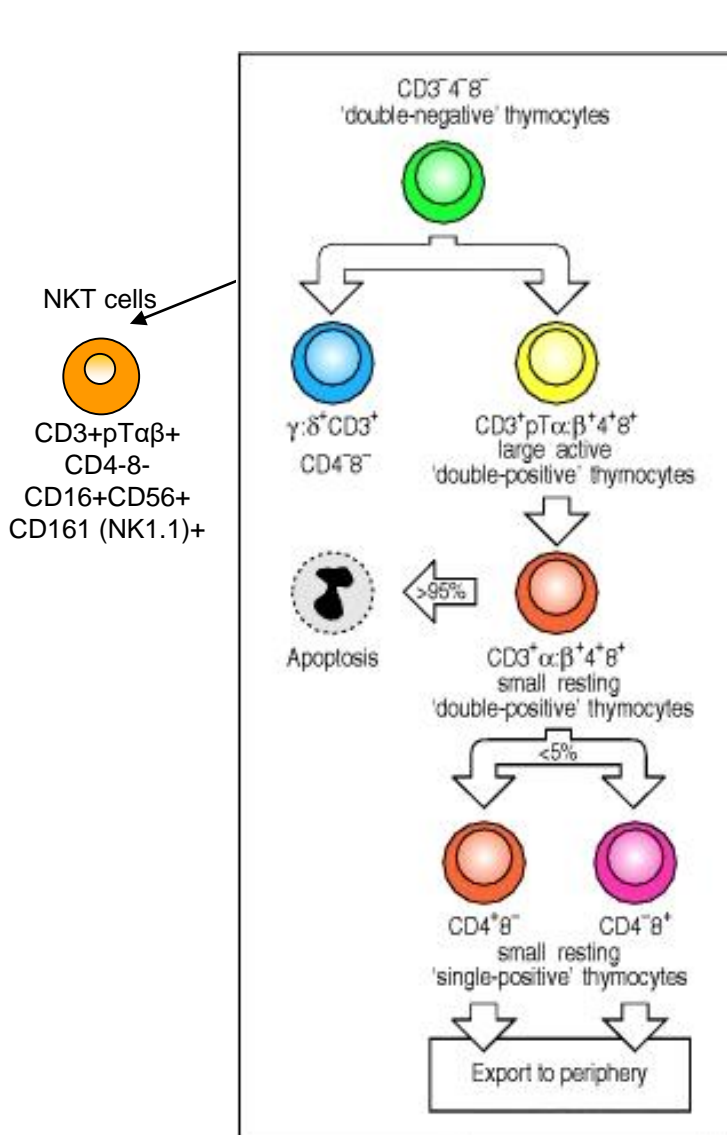
Corteccia: Stroma timico, timociti immaturi, epitelio

Midollo: Timociti maturi, macrofagi, cellule denritiche

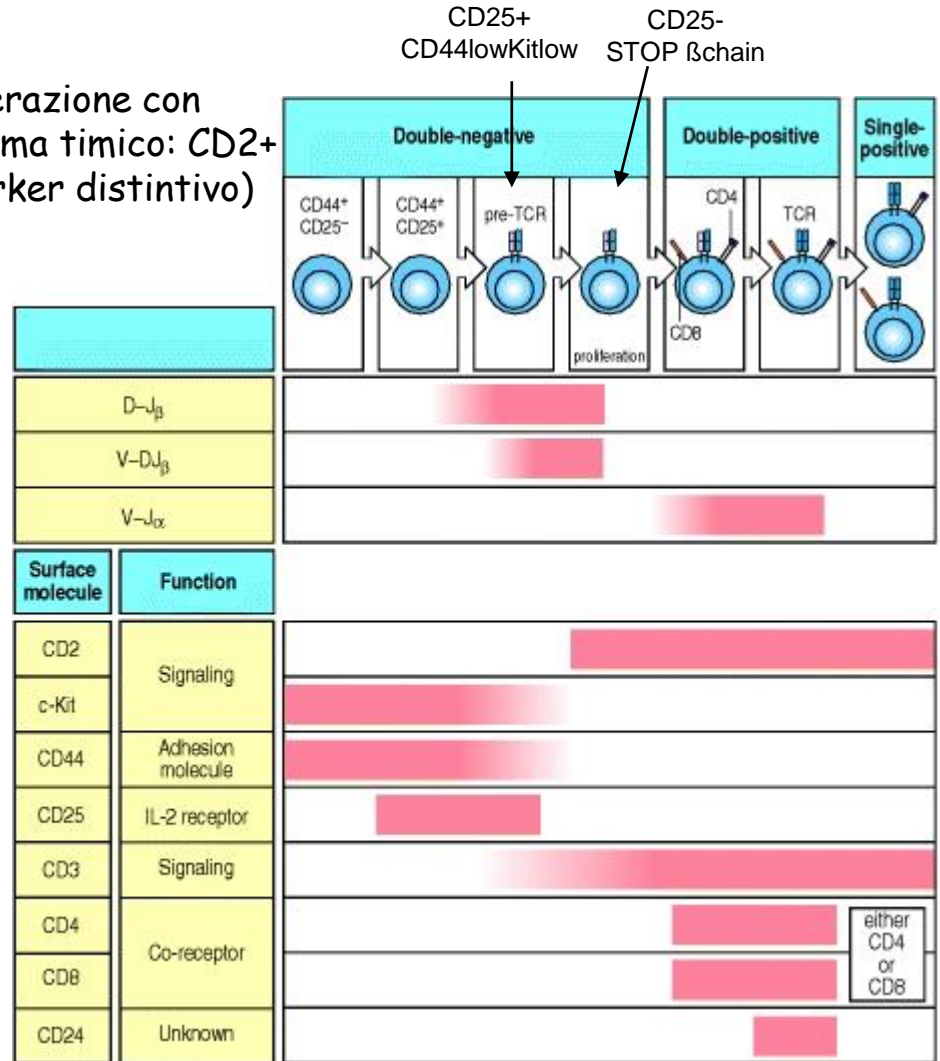
# Ontogenesi T



# GLI STADI DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI T SI DISINGUONO IN BASE ALL'ESPRESSIONE DEL TCR e DELLE PROTEINE DI SUPERFICIE



Interazione con stroma timico: CD2<sup>+</sup> (marker distintivo)



Timo: sviluppato alla nascita

Pubertà: massima produzione cellule T

Dopo pubertà regredisce con diminuzione produzione nuove cellule T

Adulto: immunità sostenuta da cellule T periferiche



# Sindrome di DeGeorge (o aplasia timica)

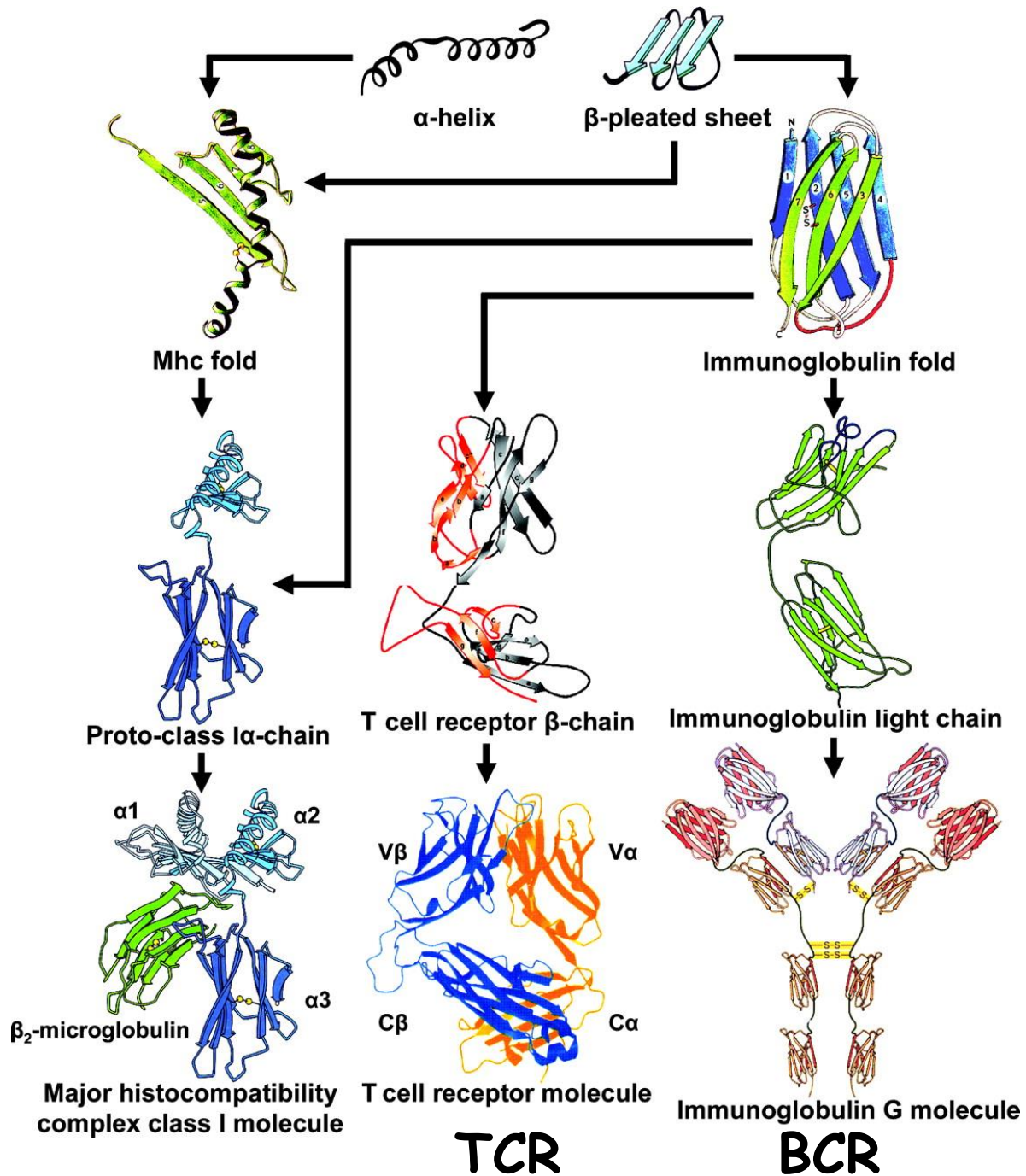
Carenza immunitaria da deficit da linfociti T i cui sintomi si manifestano subito dopo la nascita, determinata da un difetto embrio-morfogenetico.

I pazienti presentano ipoplasia del timo e delle paratiroidi, con la caratteristica sintomatologia ipocalcémica (tetania, convulsioni) che si verifica nelle prime 24 ore di vita, malformazioni cardiache con difetti settali e interruzione dell'arco aortico e mancata chiusura del dotto arterioso, basso impianto auricolare, ipoplasia mandibolare e palatoschisi.

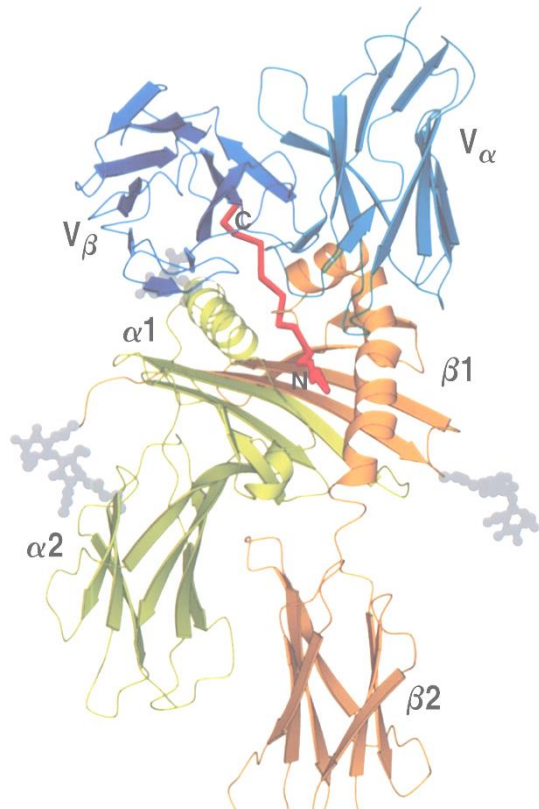
Questa sindrome causa l'insorgenza di infezioni spesso letali.

In un piccolo numero di casi è indicato il trapianto di timo fetale il più presto possibile e l'ipoparatiroidismo va curato con calcio al quale si deve aggiungere vitamina D o paratormone









# IL COMPLESSO RECETTORIALE DELLA CELLULA T: STRUTTURA E FUNZIONI

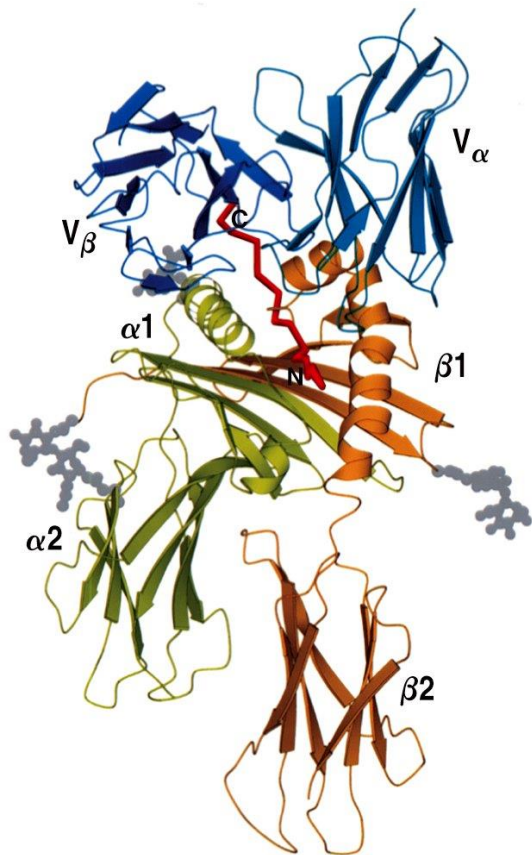


Figure 3-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

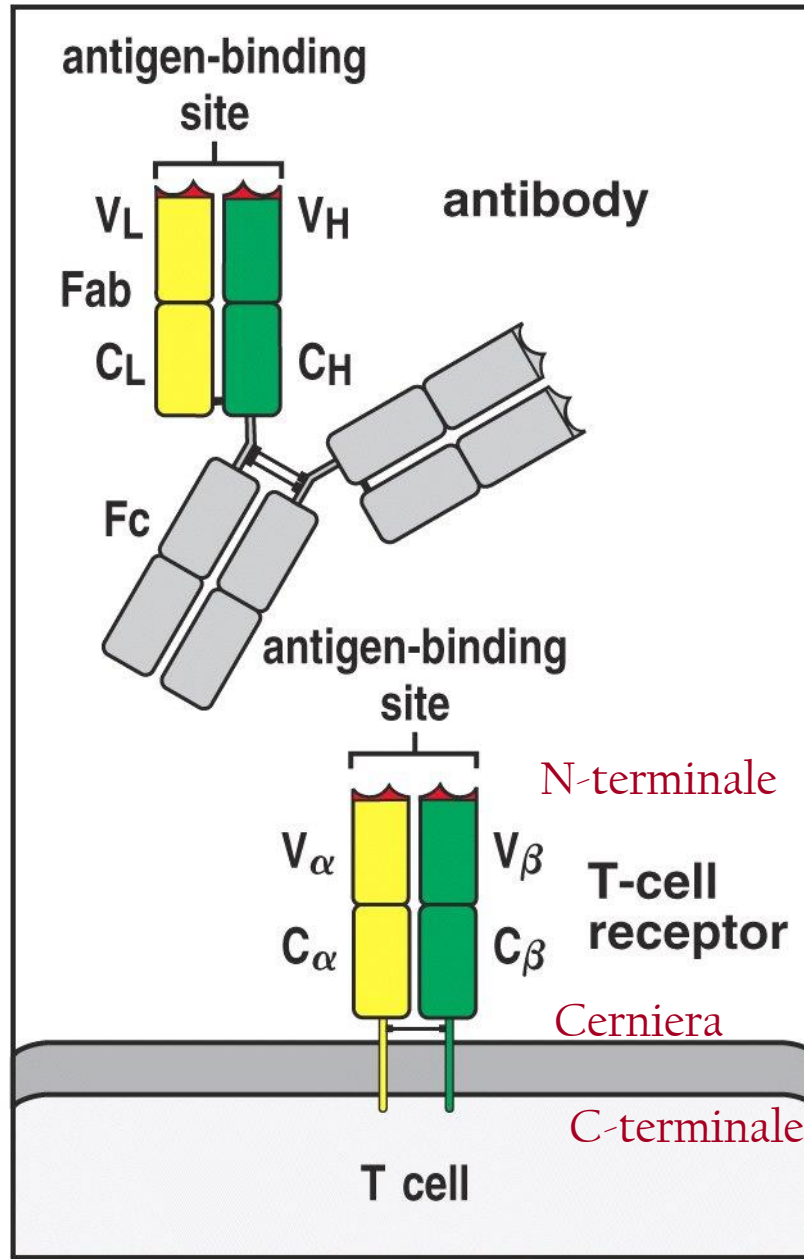


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Un solo binding site  
Non secreto

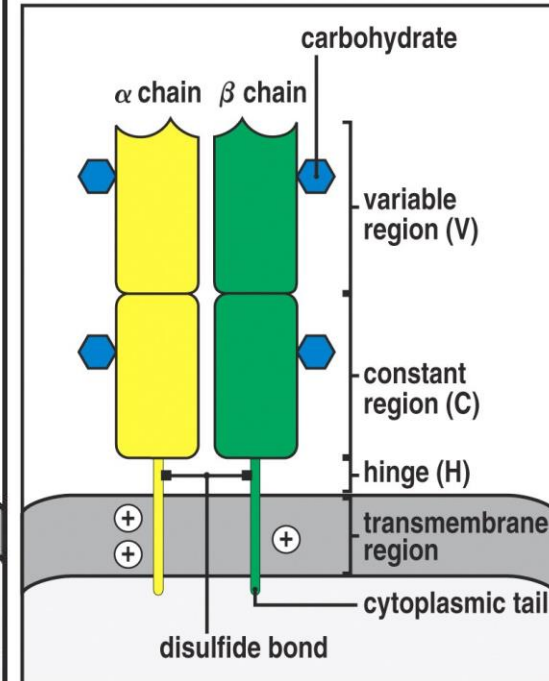


Figure 3-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

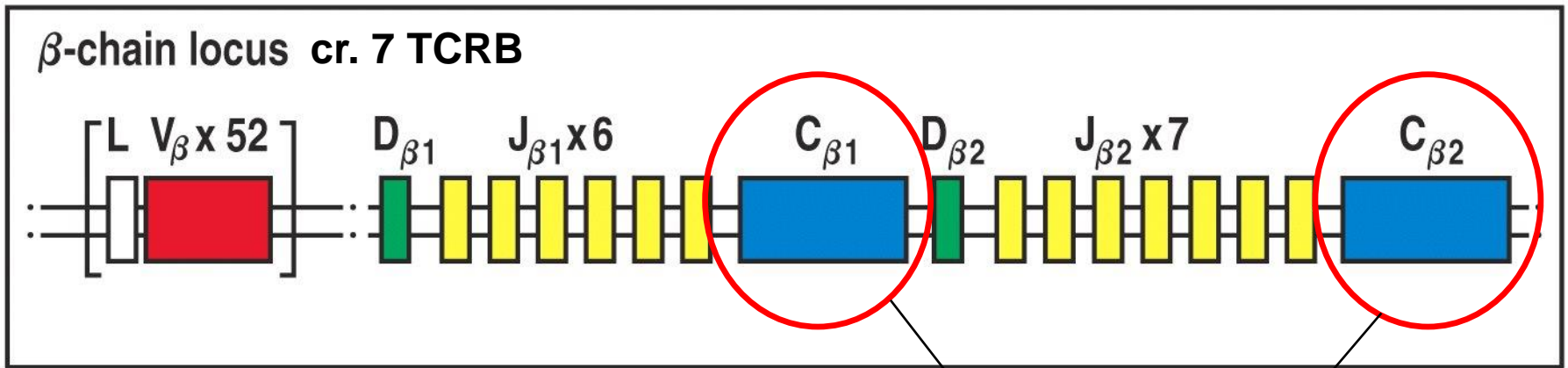
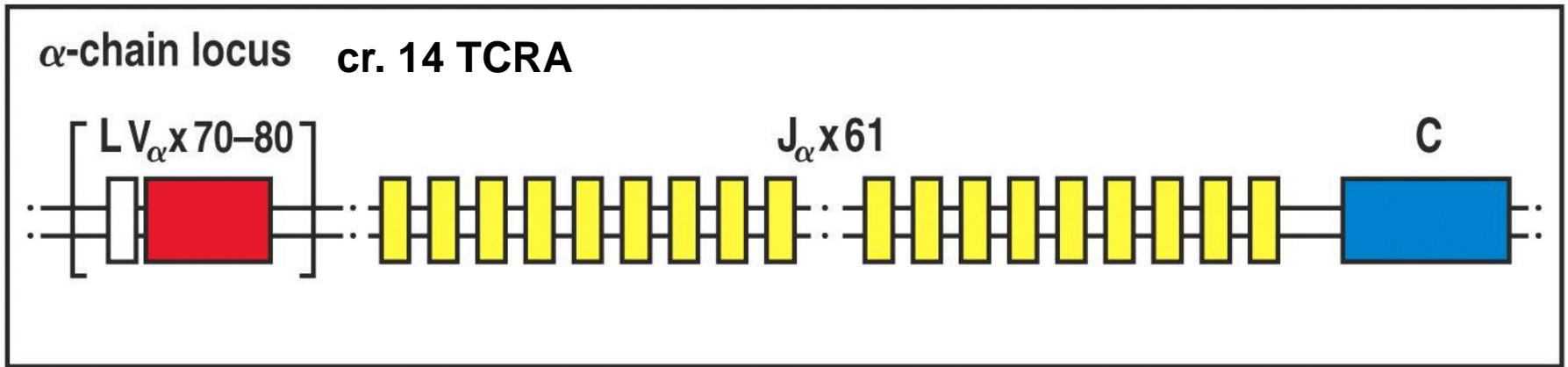
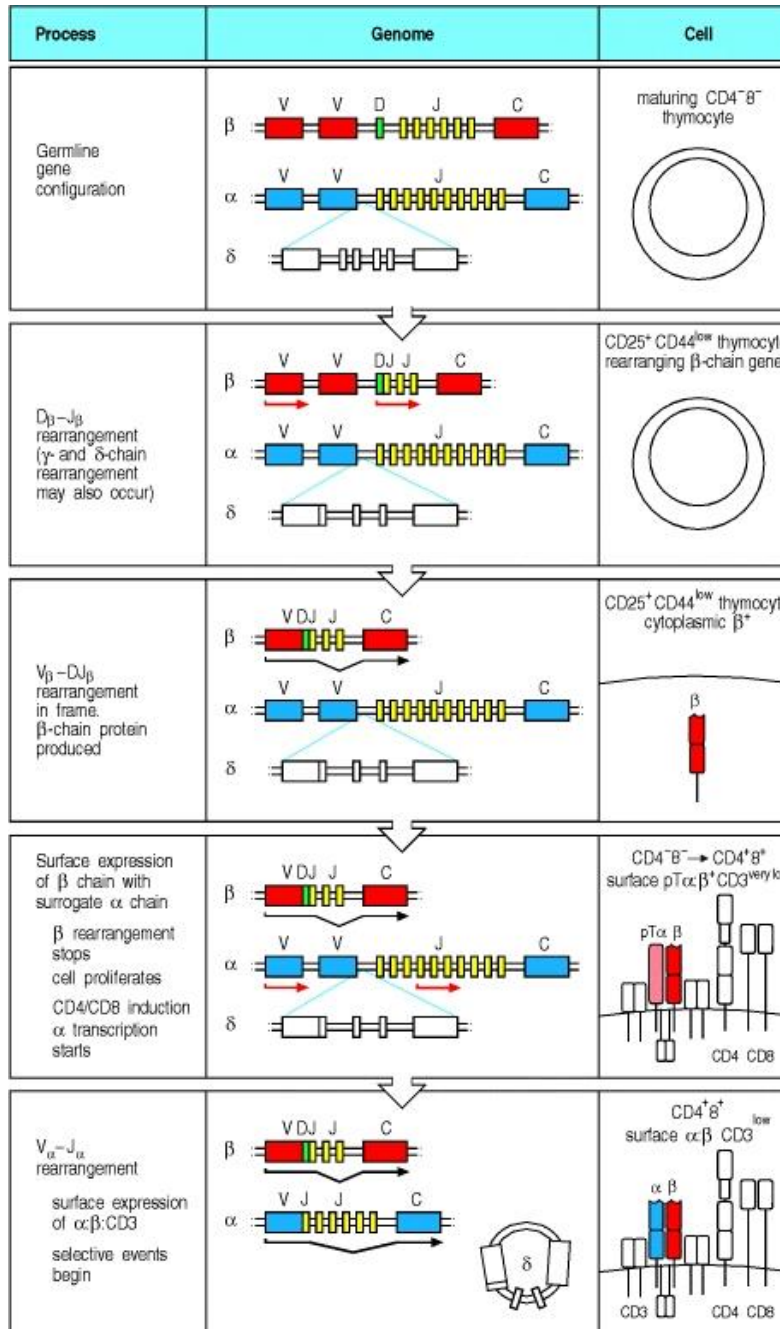


Figure 4-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

2 possibili riarrangiamenti se non produttivo

L: leader per indirizzo a RE

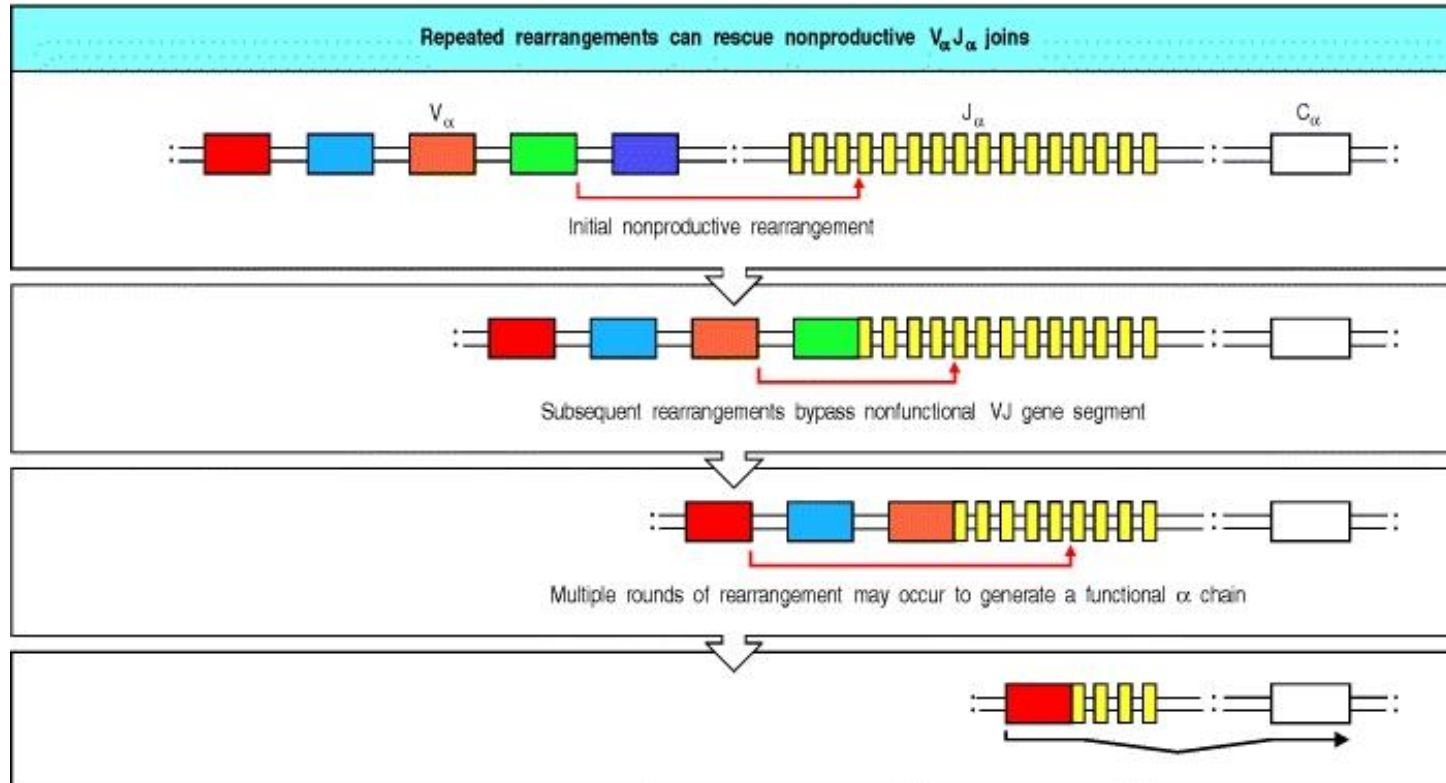


Segnali di ricombinazione  
Nucleotidi P/N

**Non esiste ipermutazione**

**Diversità strutturale data da ricombinazione somatica e modifiche di giunzione (P-, N-nucleotidi nella regione di legame con l'antigene)**

# RIARRANGIAMENTO CATENA ALFA



Continua fino alla selezione positiva MHC-PEPTIDE



# Cellule T $\gamma\delta$

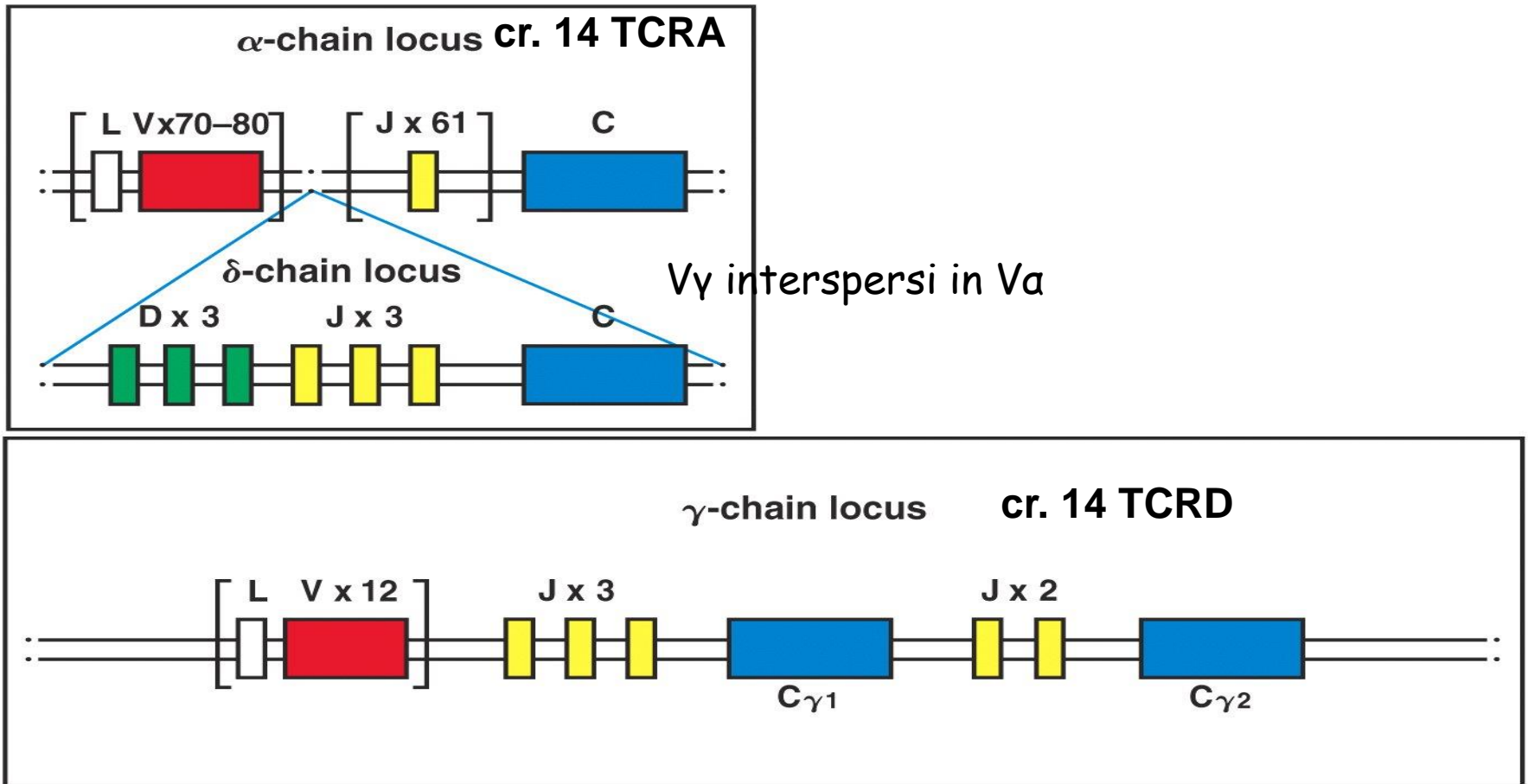


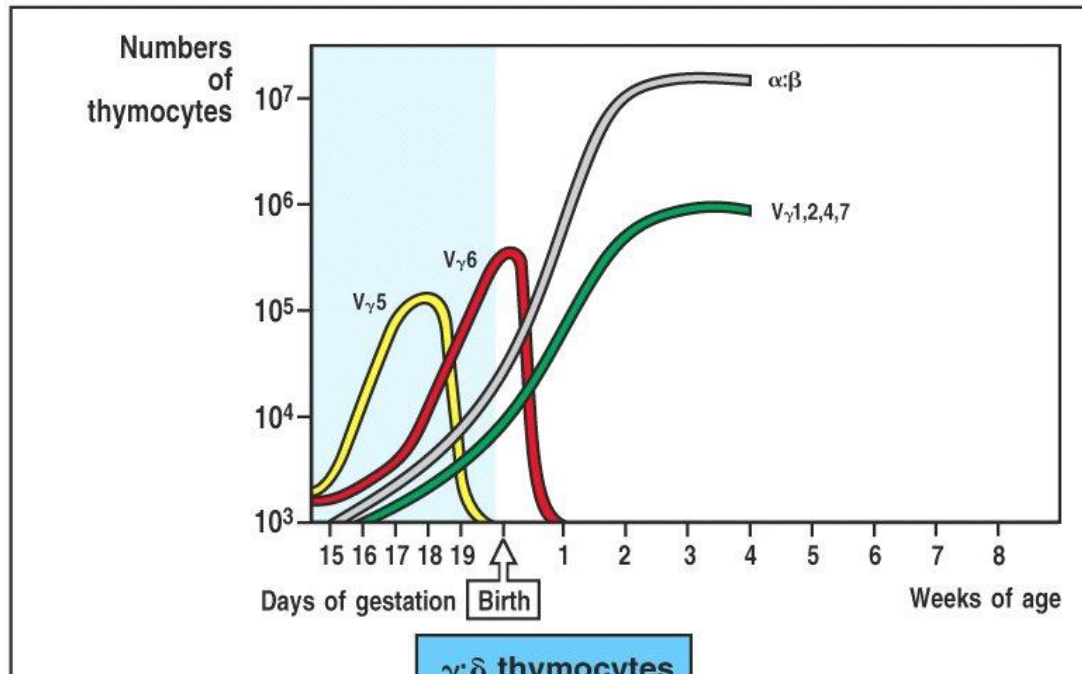
Figure 4-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Sottotipo cellulare

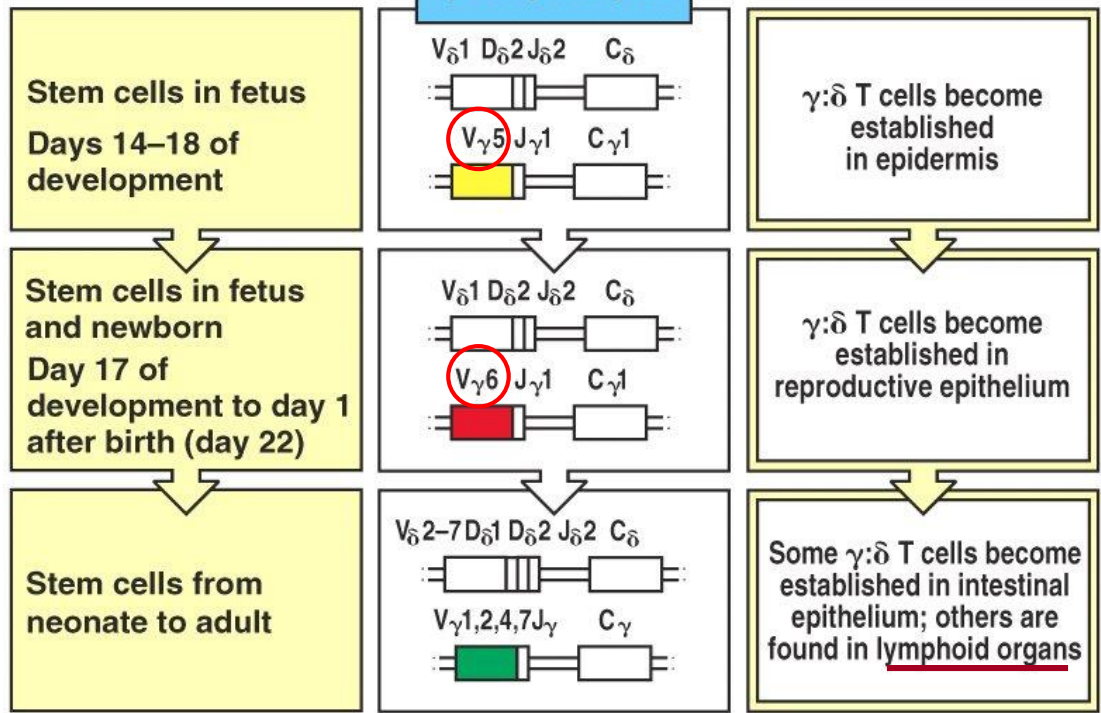
Intraepiteliali

Riconoscono Ag direttamente senza MHC

Riconoscono Ag cellulari espressi in seguito ad infezione



**$\gamma:\delta$  thymocytes**



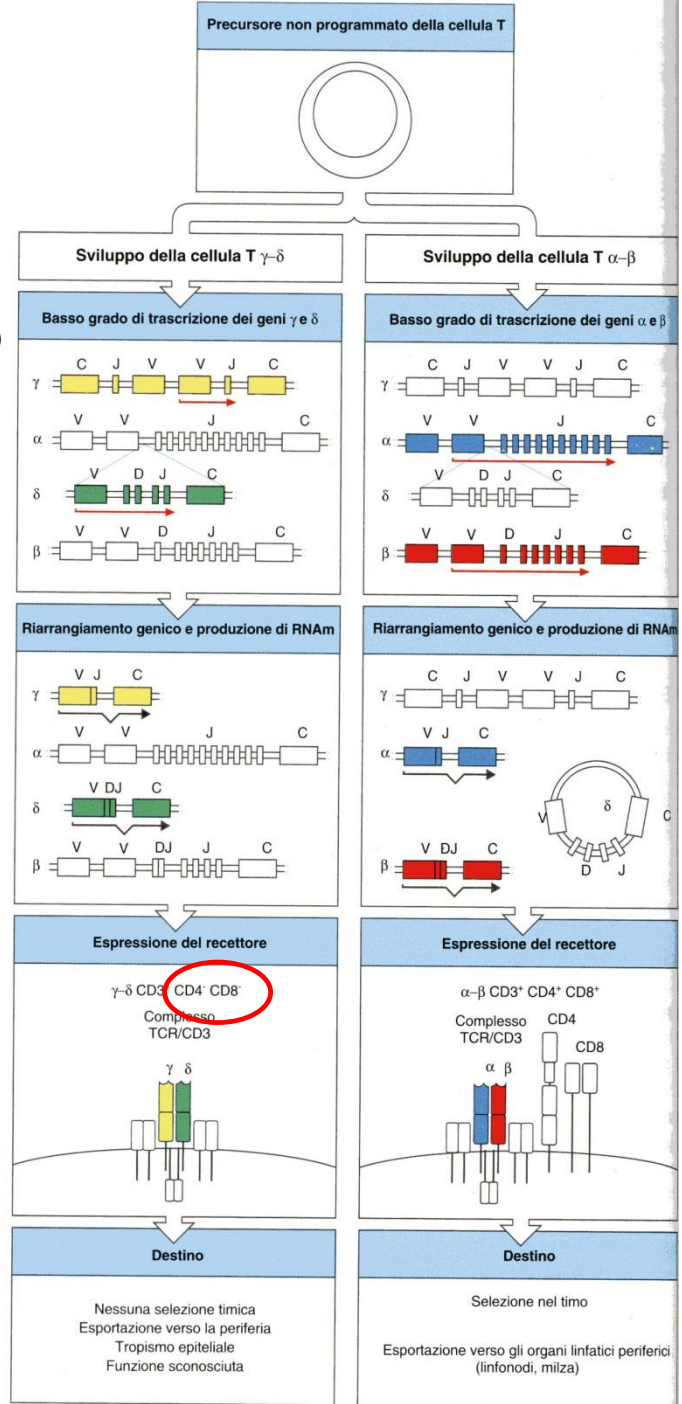
**Dendritic epidermal T cells (dETCs)**

**Si localizzano a livelli della mucosa intestinale**

Omogenee:  
stesse combinazioni

Da fegato fetale  
Diverse:  
diverse regioni V

Figure 7-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Gamma espressa a basso livello

Delta espresso a basso livello

Riarrangiamento gamma

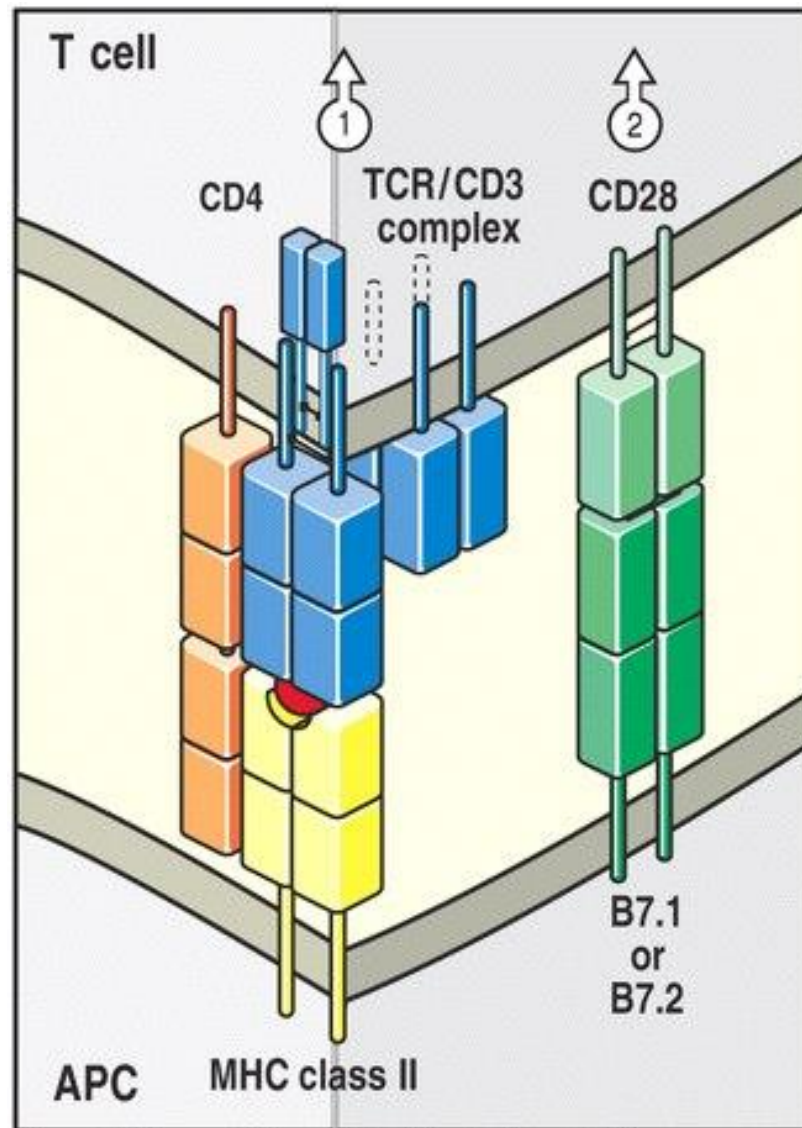
Riarrangiamento delta

Gene delta eliminato dal riarrangiamento alpha

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	$\beta$	$\alpha$
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5( $\kappa$ ) 4( $\lambda$ )	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	$1.9 \times 10^6$		$5.8 \times 10^6$	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# CORECETTORI



CD28: dimero (V)

B7: dimero (V+C)

Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Assenza corecettori : ANERGIA

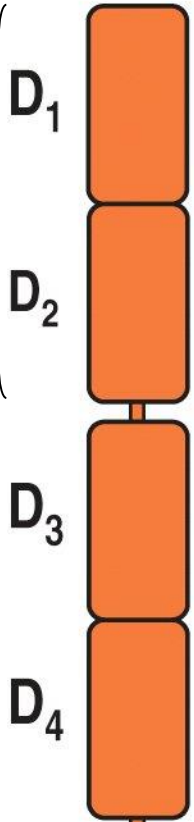
Prevenire risposte autodistruttive



MHC II

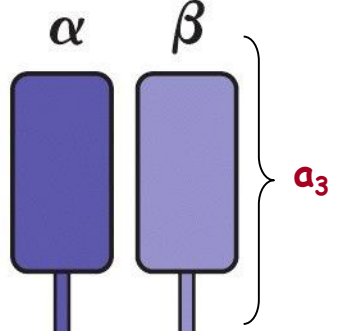
MHC I

CD4



Beta chain

CD8

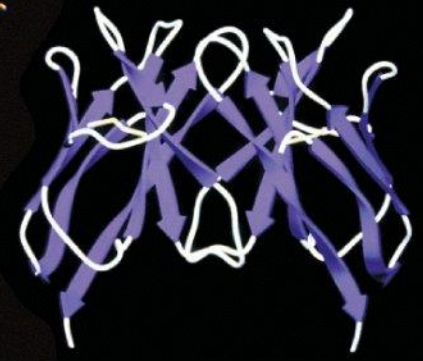


a

CD4



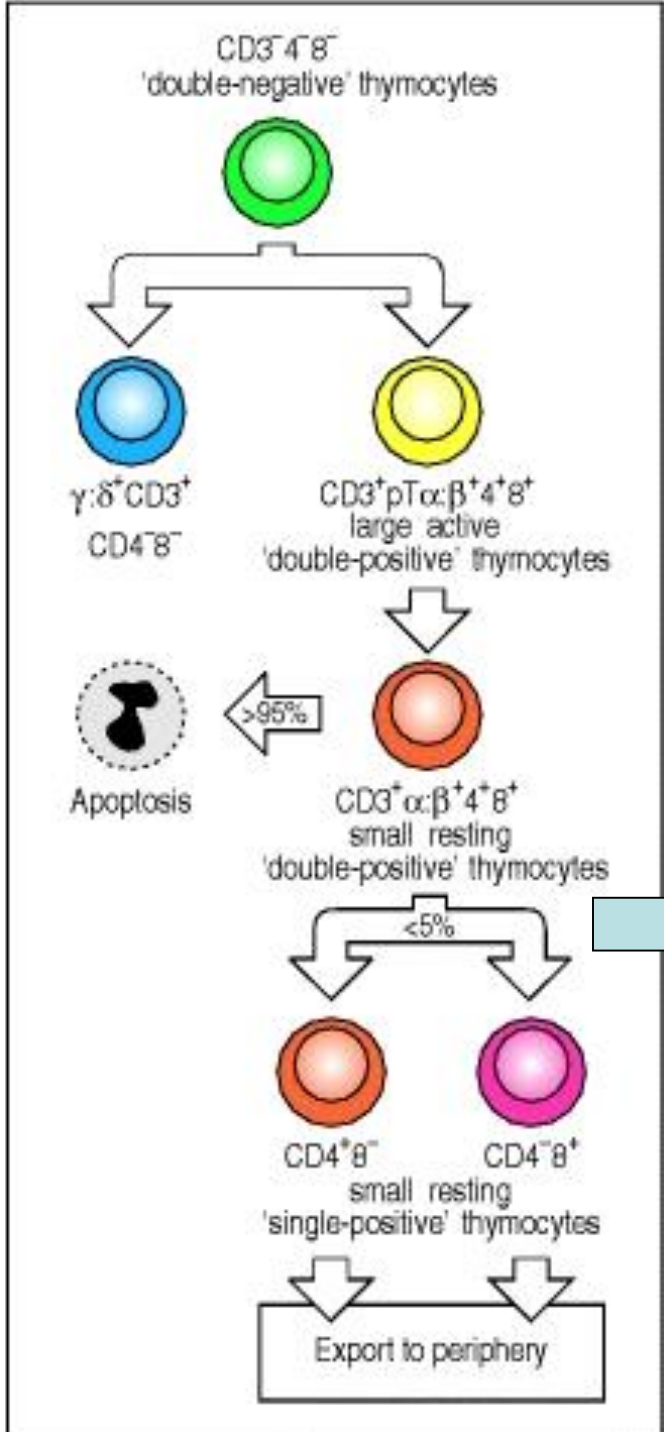
CD8



b

Figure 3-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





Riarrangiamento catena beta

Riarrangiamento catena alfa

Selezione a livello timo

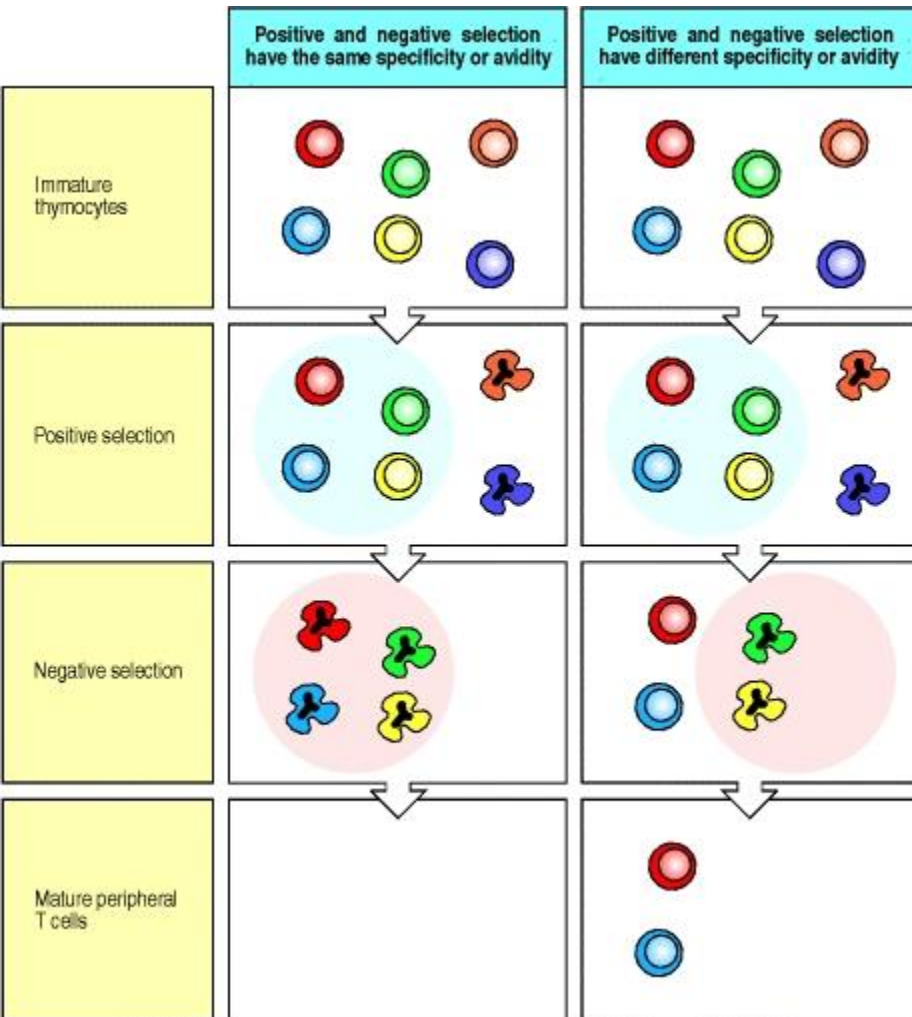
APC e macrofagi esprimanti MHC-I, MHC-II self-peptide self

CD4 - MHC-II

CD8 - MHC-I

# TIMO

## Linfociti T immaturi doppi positivi CD4+ CD8+



Selezione positiva: mantenuti linfociti T che riconoscono MHC-I+peptide, diventeranno CD8+CD4-

MHC-II+peptide, diventeranno CD8-CD4+

## Linfociti T maturi naive

Selezione negativa: linfociti T che riconoscono MHC + self\* (APC) : apoptosi o Treg

## PERIFERIA

Selezione negativa: apoptosi dei linfociti T che riconoscono MHC + self

\*Gene AIRE induce espressione antigeni tessuto specifici nel timo

# SINDROME POLIENDOCRINA AUTOIMMUNE DI TIPO I

**Sindrome di Witahcker o APECED** (acronimo inglese di "Autoimmune Polyendocrinopathy- Candidiasis-Ectodermal Distrophy")

Micosi mucocutanea cronica (Candida), ipoparatiroidismo e Morbo di Addison (insufficienza corticosurrenale cronica autoimmune)

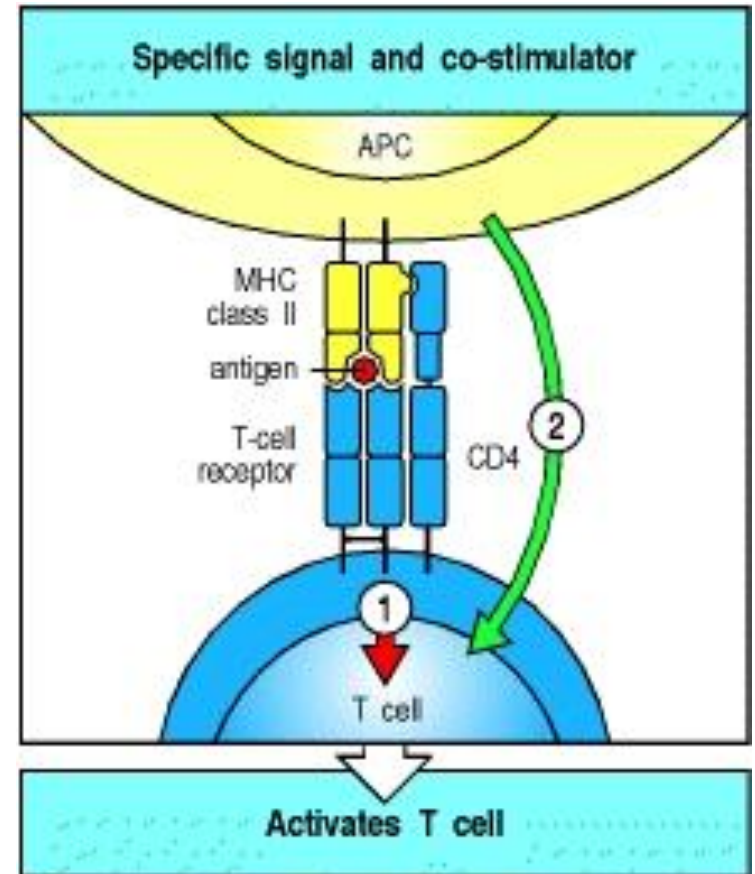
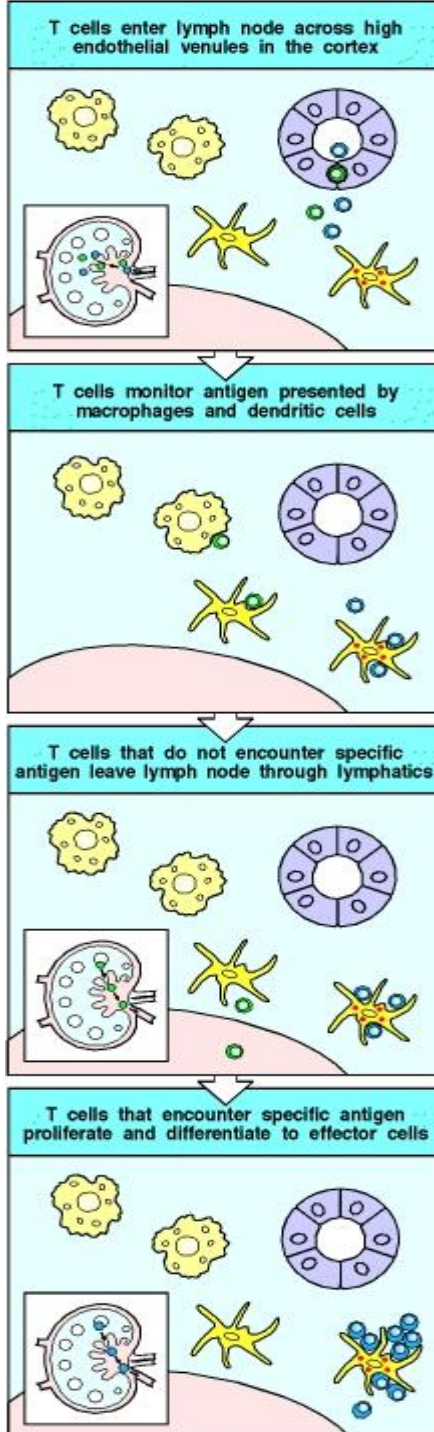
Malattia molto rara ad insorgenza precoce, sebbene possa manifestarsi in maniera sporadica anche in età adulta

Eccezione: Sardegna la sua prevalenza è di 1 caso ogni 14400 abitanti

Mutazioni a carico del gene AIRE (AutoImmune REgulator) localizzato sul cromosoma 21q22.3

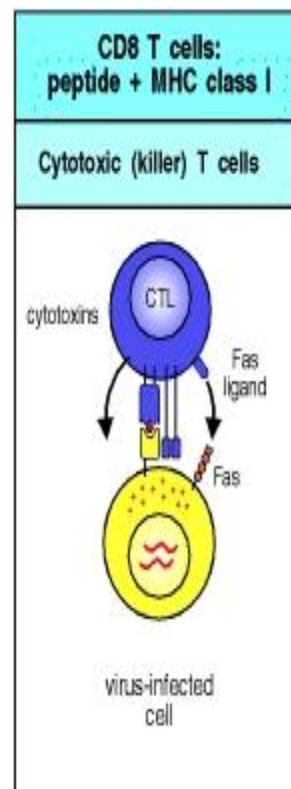
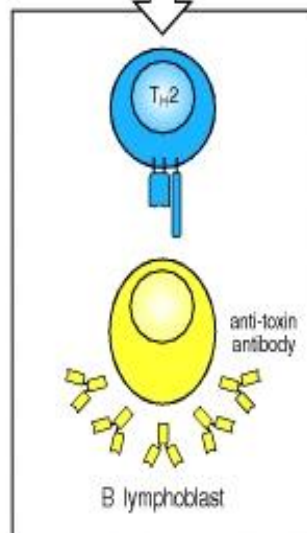
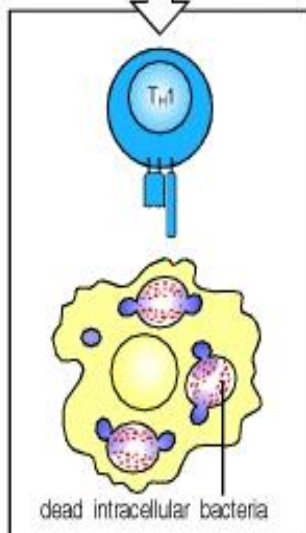
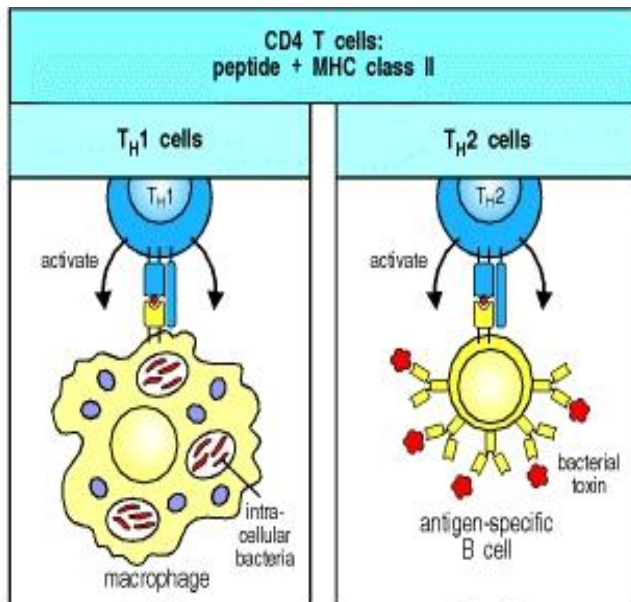
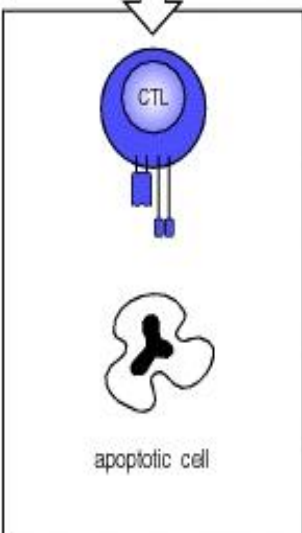
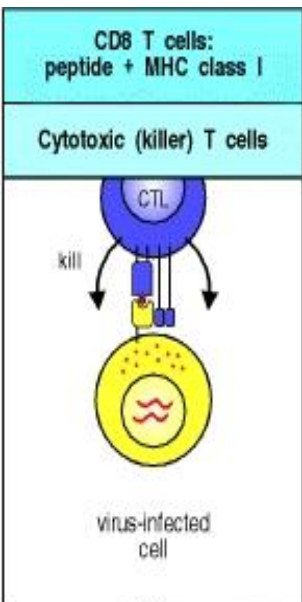
Terapia : sintomatica

# ATTIVAZIONE LINFOCITI T

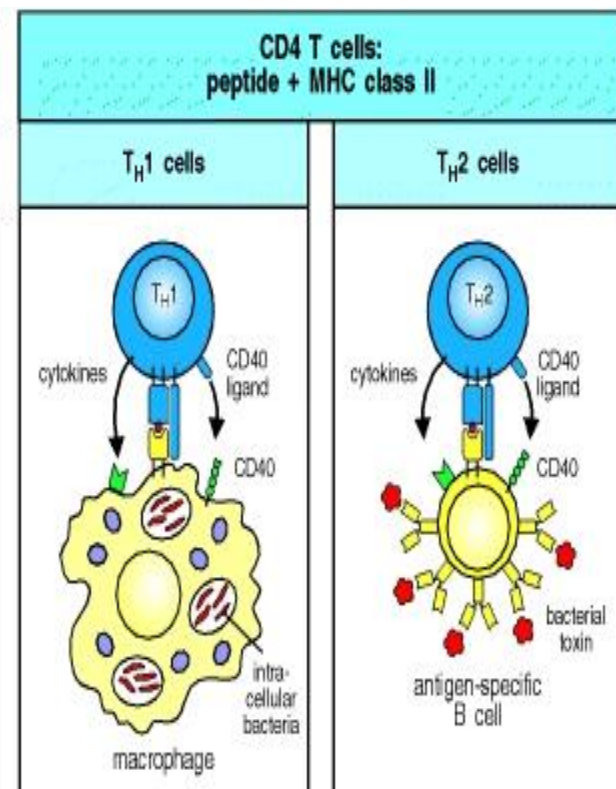


Espressione IL-2 e recettore IL-2 (CD25)  
Induzione proliferazione e funzione effettrice





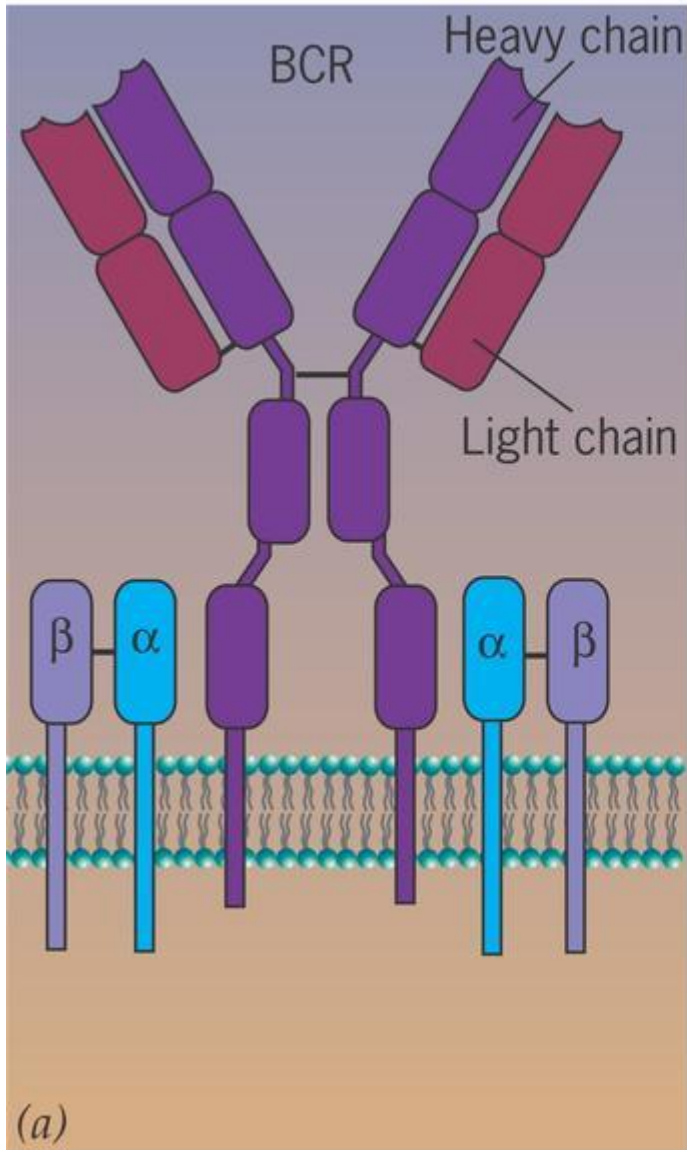
Cytotoxic effector molecules	Others
Perforin Granzymes Fas ligand	IFN- $\gamma$ TNF- $\beta$ TNF- $\alpha$



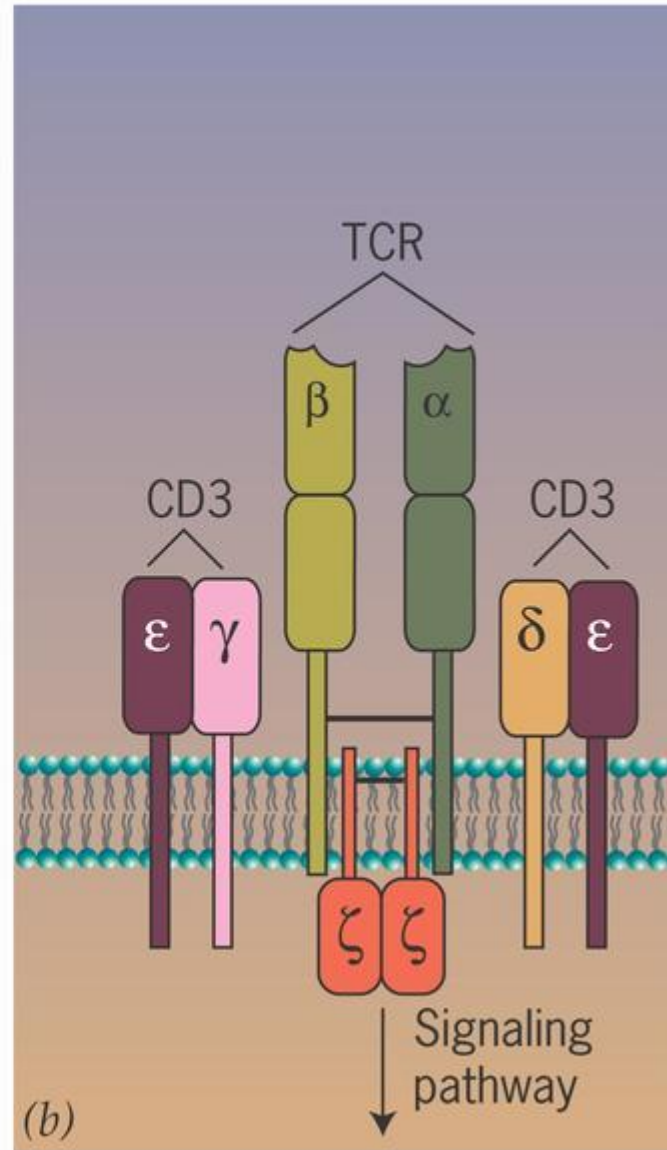
Macrophage-activating effector molecules	Others
IFN- $\gamma$ GM-CSF TNF- $\alpha$ CD40 ligand Fas ligand	IL-3 TNF- $\beta$ (IL-2)

B-cell-activating effector molecules	Others
IL-4 IL-5 CD40 ligand	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF- $\beta$ Eotaxin

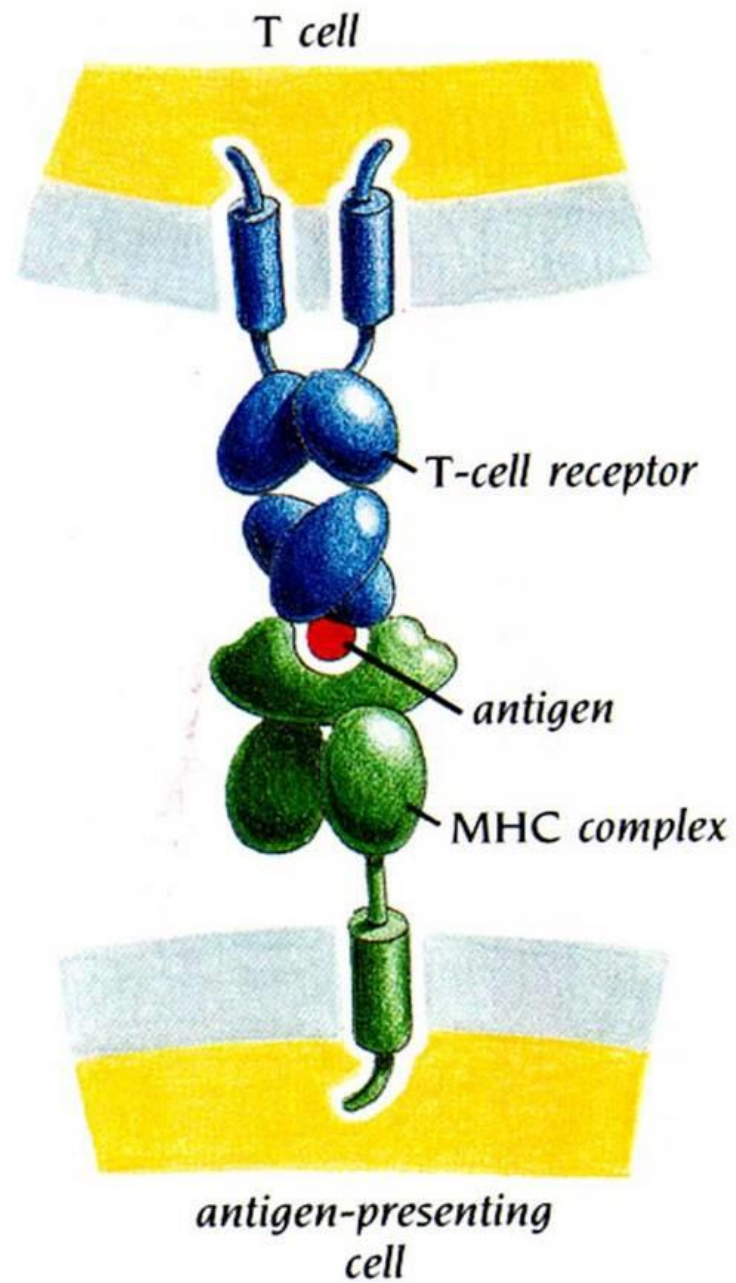
# LINFOCITI B

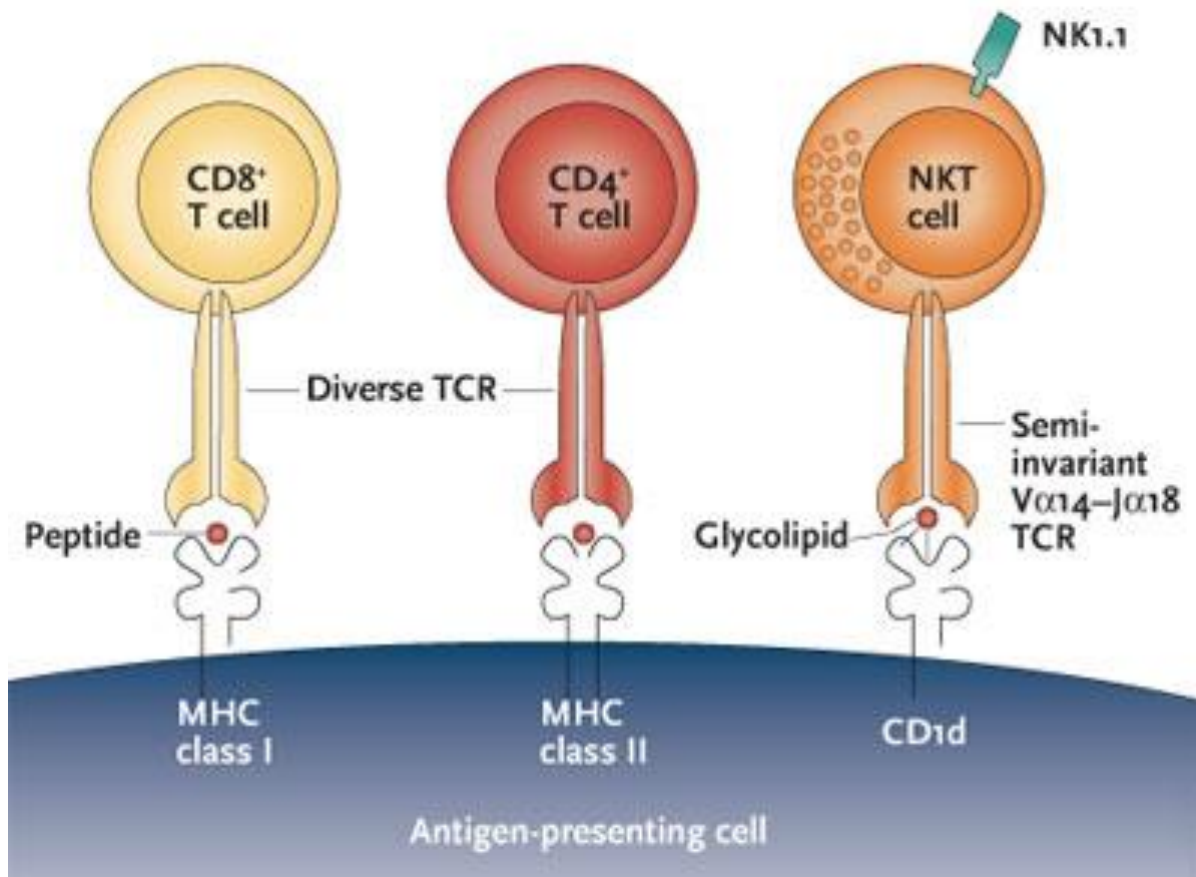


# LINFOCITI T









# Cellule T Natural Killer: CD16+, CD56+, produzione granzima

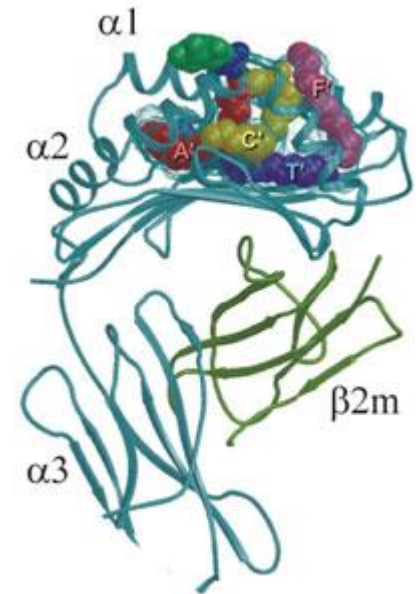
## CD1

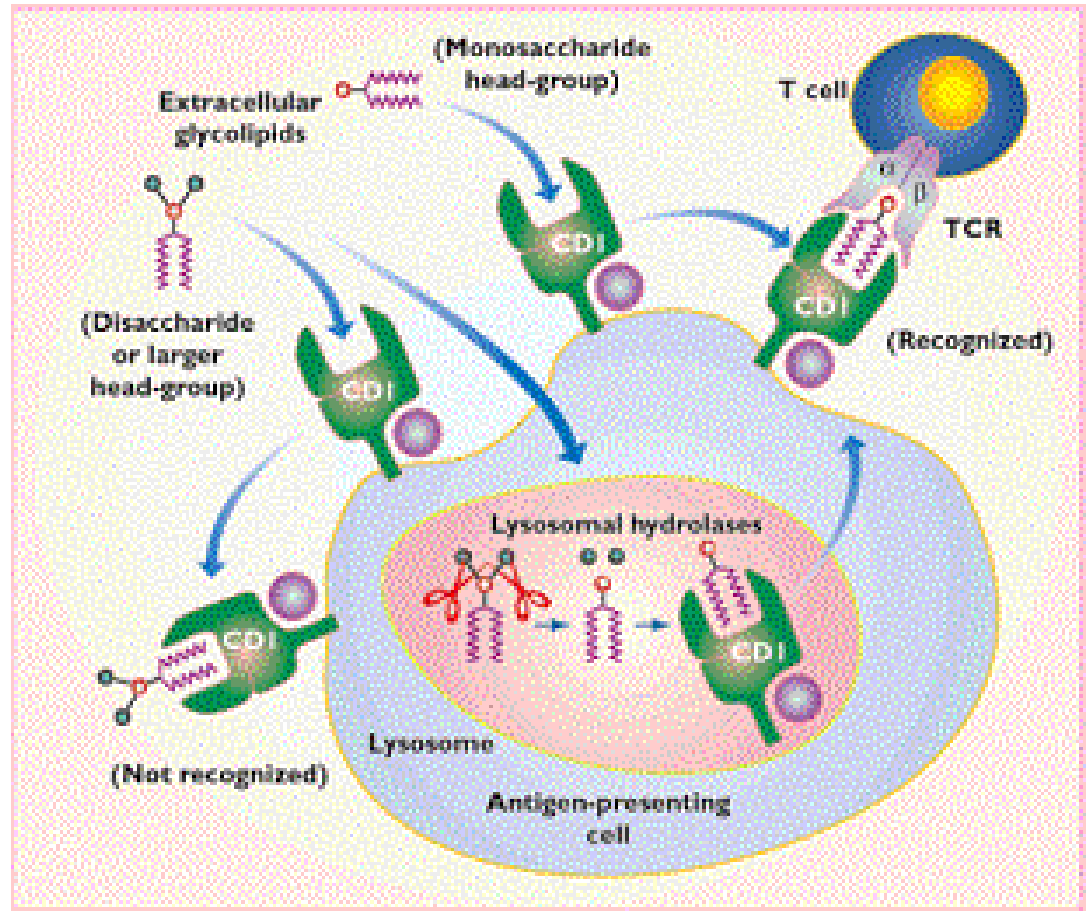
Famiglia di 5 glicoproteine (CD1A-E) di membrana o solubile eterodimeriche PM 43-49 kD appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline codificate da geni sul cr.1.

Somigliante per struttura a HLA-I, si associa con la  $\beta$ 2-microglobulina, come funzione a HLA-II.

Presenta ai linfociti T antigeni lipo-glicidici o lipidici.

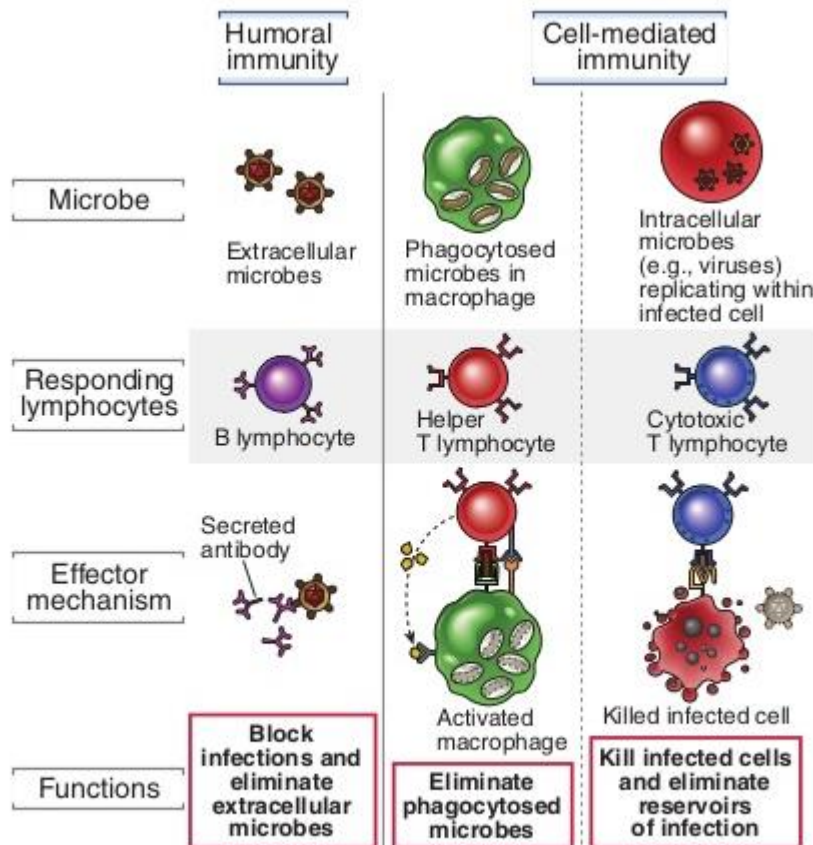
Ogni proteina possiede tre domini: citoplasmatico, transmembrana e extracellulare





*Mycobacterium tuberculosis*

Riconosce componenti membrana micobatteri



**FIGURE 1-4 Types of adaptive immunity.** In humoral immunity, B lymphocytes secrete antibodies that eliminate extracellular microbes. In cell-mediated immunity, different types of T lymphocytes recruit and activate phagocytes to destroy ingested microbes and kill infected cells.