

Corso Integrato di Immunologia ed Immunopatologia

Codice di esame: A23/09

Crediti n. 4

Settore scientifico-disciplinare:

Immunologia MED/04 (3crediti)

Tecniche di Immunologia (1credito)

Docenti del corso integrato:

Ciro Abbondanza, Antonio Bilancio, Lucia Altucci

Coordinatore del corso:

Ciro Abbondanza

Obiettivi del Corso

Alla fine del Corso lo studente dovrà aver acquisito le conoscenze fondamentali sulle basi cellulari e molecolari della risposta immunitaria innata e di quella adattativa, sulla loro integrazione dinamica e sui meccanismi di controllo delle risposte. Dovrà, altresì, conoscere le principali patologie causate da anomalie delle cellule immunocompetenti e/o delle loro interazioni.

Programma d'esame

PARTE GENERALE

Aspetti generali della risposta immunitaria: risposta innata e acquisita (umorale e cellulo-mediata). Basi cellulari e molecolari della risposta immunitaria. Origine della specificità e della diversità dei linfociti. Selezione clonale.

Organizzazione del sistema immunitario: caratteristiche generali degli organi, dei tessuti e delle cellule. Ontogenesi, differenziazione, caratteristiche fenotipiche e funzionali delle popolazioni e sottopopolazioni linfocitarie. Interazioni cellulari necessarie per generare una risposta immunitaria. Sistemi di comunicazione tra le cellule (molecole di adesione, recettori di *homing*, citochine) Organi linfoidi primari e secondari. Distribuzione e ricircolazione delle cellule immunitarie. Organogenesi dei linfonodi.

Immunità innata: barriere anatomiche, fisiologiche e biochimiche, fagocitiche e infiammatorie. I recettori dell'immunità innata. I profili molecolari associati ai patogeni (PAMP) ed i recettori dei profili molecolari (TLR, NLR, RLR ecc.). Fagocitosi: aspetti cellulari e molecolari della fagocitosi e *killing* intracellulare (meccanismi ossigeno e azoto-dipendenti e indipendenti) dei neutrofili e dei macrofagi. I linfociti dell'immunità innata. Le cellule Natural killer (NK): origine e caratteristiche fenotipiche. Riconoscimento delle cellule bersaglio. Recettori inibitori e stimolatori. Meccanismi litici. Interazioni tra immunità innata e acquisita.

Il complemento nella risposta innata e specifica: genetica e struttura molecolare dei componenti. Meccanismi di attivazione. La via classica, la via alternativa e via lectinica. Il controllo dell'attivazione. Funzioni biologiche litiche e non litiche.

Riconoscimento dell'immunità specifica

L'antigene: concetti di antigene, immunogeno, determinante antigenico o epitopo, carrier, aptene. Caratteristiche fisico-chimiche dell'antigene come molecola immunogenica. Antigeni timo-dipendenti e timo-indipendenti, superantigeni.

Il recettore per l'antigene dei linfociti B: le immunoglobuline. Struttura e funzioni della molecola solubile (anticorpo) e del recettore di membrana per l'antigene dei linfociti B (BCR). Il sito combinatorio. Isotopia, allotopia, idiotopia. Biosintesi e catabolismo. Le classi e sottoclassi differenze strutturali e funzionali. Gli anticorpi monoclonali: concetto, metodologia, applicazioni. Evoluzione della superfamiglia delle immunoglobuline.

La reazione antigene-anticorpo: affinità, avidità, specificità, cinetica della reazione antigene-anticorpo. Metodiche per lo studio dell'interazione antigene-anticorpo: reazioni indirette (agglutinazione, precipitazione, deviazione del complemento) e dirette (immunofluorescenza, RIA, ELISA, immunoblot). Citometria a flusso attivata dalla fluorescenza (FACS).

Il recettore per l'antigene dei linfociti T: Struttura molecolare dei prodotti genici del TCR e CD3

Le molecole del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC): organizzazione genica e polimorfismo. Struttura molecolare e classificazione dei prodotti genici (MHC di classe I e II). Struttura e funzione del solco combinatorio. Ruolo delle molecole MHC di classe I e II nella presentazione dell'antigene. Molecole presentanti l'antigene non *convenzionali*.

La presentazione dell'antigene al sistema immunitario. Riconoscimento dell'antigene nativo da parte dei linfociti B e riconoscimento MHC-ristretto da parte dei linfociti T. Cellule che presentano l'antigene ai linfociti T CD4+ (APC professionali) e cellule che lo presentano ai linfociti T CD8+. Elaborazione (processazione) degli antigeni extracellulari ed intracellulari. Metodologie sperimentali per lo studio dell'interazione TCR-MHC

Genesi della diversità dei recettori linfocitari per l'antigene, TCR e BCR. Organizzazione dei geni e meccanismi di riarrangiamento somatico.

Sviluppo del repertorio linfocitario B e T: meccanismi cellulari e molecolari che operano dal precursore staminale al linfocita maturo vergine T o B. Principali fattori del differenziamento cellulare antigene indipendente.

Selezione positiva e selezione negativa dei linfociti T nel timo. Selezione dei linfociti B nel midollo osseo. I marcatori ed i metodi di studio dello sviluppo linfocitario.

Meccanismo d'azione dei recettori dell'immunità

Attivazione dei linfociti T e B: Definizioni e concetti generali. I sistemi di trasduzione del segnale dei recettori per l'antigene. Meccanismi molecolari coinvolti ed i fattori trascrizionali nella proliferazione e differenziazione antigene-dipendente. Principali molecole accessorie, di molecole di adesione ed i principali sistemi di costimolatori e coregolatori che partecipano al processo di attivazione linfocitaria.

Le citochine ed i loro recettori: origine e struttura molecolare. Le caratteristiche generali delle citochine. L'espressione delle citochine ed il meccanismo d'azione delle citochine nell'attivazione trascrizionale dei geni bersaglio: le vie di trasduzione ed i fattori trascrizionali principali coinvolti. Il *cross-talk*, o integrazione, delle vie di trasduzione dell'immunità innata e specifica.

Meccanismi effettori dell'immunità specifica

Meccanismi effettori dell'immunità umorale. La cooperazione tra linfociti T helper e linfociti B: i meccanismi cellulari e molecolari dell'attivazione linfocitaria B T dipendente e indipendente. Cinetica della risposta primaria e di quella secondaria. Fasi follicolari e stadi della maturazione cellulare. Le sottopopolazioni dei linfociti B. Lo *switch* isotipico, maturazione dell'affinità degli anticorpi. Le funzioni cellulari anticorpo-mediate. Distribuzione cellulare dei recettori per Fc. La risposta IgE mediata. I mastociti e basofili, attivazione e la produzione dei mediatori solubili specifici. Citotossicità anticorpo-dipendente cellulo-mediata. Il *killing* extracellulare mediante eosinofili e NK.

Il differenziamento dei linfociti T. Meccanismi cellulari e molecolari del differenziamento. Caratteristiche principali, sviluppo delle sottopopolazioni linfocitarie (Th1, Th2, Th17, ecc) e le funzioni nella risposta immunitaria. I principali bersagli cellulari delle citochine: il *network* di interazioni che controlla le risposte immunitarie innate e acquisite. La regolazione del *network*.

Meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata. L'attività macrofagica controllata dai linfociti: attivazione e funzione macrofagica di tipo 1 e macrofagica di tipo 2. I linfociti T citotossici (CTL): attivazione da linfociti precitotossici a linfociti citotossici effettori. Fasi e meccanismi molecolari del *killing* della cellula bersaglio da parte dei CTL. Meccanismi litici. Citotossicità anticorpo-dipendente cellulo-mediata. Metodi per l'isolamento e attivazione dei linfociti T, dei macrofagi, e delle cellule NK. Metodiche per la valutazione funzionale delle cellule immunitarie.

Immunità delle mucose. le cellule M. L'attività cellulare degli organi linfoidi associati alle mucose. La produzione e secrezione di IgA. Immunità delle vie respiratorie, intestinale, cutanea.

La memoria immunitaria I linfociti di memoria T e B e la memoria immunitaria centrale ed effettrice.

La tolleranza immunologica e la regolazione della risposta immunitaria: tolleranza centrale e periferica agli antigeni self. Tolleranza verso antigeni estranei. Siti e organi immunoprivilegiati. Il ruolo dell'antigene, degli anticorpi, dell'MHC, dei T regolatori (es. T CD4+CD25+, Treg1) e linfociti T soppressori e delle citochine. La rete idiotipica. Meccanismi molecolari della limitazione e regolazione della risposta delle cellule dell'immunità.

La risposta immunitaria nelle malattie infettive: meccanismi di difesa antimicrobici naturali ed acquisiti. Immunità verso virus, batteri, miceti, protozoi e metazoi. Vaccini naturali e sintetici. Principi di sieroterapia e sieroprofilassi. Elusione della reattività immunologica.

IMMUNOPATOLOGIA

Le reazioni di ipersensibilità o immunopatogene: classificazioni. Meccanismi e principali manifestazioni delle reazioni anafilattiche, citolitiche o citotossiche e da immunocomplessi. Ipersensibilità ritardata.

L'autoimmunità e le malattie autoimmuni: ipotesi eziopatogenetiche più accreditate. Classificazione generale delle malattie autoimmuni. Rapporti tra fenotipo HLA e frequenza di malattie autoimmuni. Basi Sperimentali della immunoregolazione.

Immunologia dei trapianti: tipizzazione degli antigeni di istocompatibilità. Trapianti di tessuti, organi e cellule emopoietiche. Meccanismi di rigetto. *Graft-versus-host disease* (GVHD). Tecniche per lo studio della istocompatibilità dei trapianti d'organo.

Immunologia nelle neoplasie: antigeni tumore specifico e tumore associato, meccanismi effettori di immunosorveglianza, meccanismi elusione della risposta anti tumorale. Basi dell'immunologia per la lotta al cancro, vaccini anti cancro.

Cenni sulle immunodeficienze congenite ed acquisite. Difetti dell'immunità innata. Difetti di sviluppo dei linfociti B. Difetti di sviluppo dei linfociti T. Immunodeficienze severe combinate. Le immunodeficienze acquisite e da infezione da virus HIV.

Libri di testo consigliati

Murphy K *Immunologia* di JANEWAY Piccin, Padova, 2014

ABBAS K, LICHTMAN AH E PILLAI JS, *Immunologia cellulare e molecolare*, 7^a ed., Masson Elsevier, 2012

PARHAM PETER *Il Sistema Immunitario*. (2011) Edises

MALE D, AL. ROITT I *Immunologia* (2007) 7 edizione - Elsevier Masson

Orario di ricevimento: presso la Sede del Corso di Laurea di Caserta per contatto telefonico o email oppure tutti i giorni dalle 13:30 alle 14:30 presso il Dipartimento di Patologia generale Complesso di Sant'Andrea delle Dame,

Altre notizie: Prof. Abbondanza telefono 081 566 7568 / 7565 indirizzo e-mail: ciro.abbondanza@unina2.it