

## Corso Integrato di Immunologia ed Immunopatologia

Codice di esame: A23II,

Crediti n. 4

Settore scientifico-disciplinare:

Immunologia MED/04 (4 crediti)

Docenti del corso integrato:

Ciro Abbondanza, Antonio Bilancio

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 *killig* intracellulare (meccanismi ossigeno e azoto-dipendenti e indipendenti) dei neutrofili e dei macrofagi. I linfociti dell'immunità innata (ILC1,2,3). 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. Isotipia, allotipia, idiotipia. 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 presentanti l'antigene, APC, ai linfociti T CD4+ (APC professionali) ed quelle ai linfociti T CD8+. Elaborazione (processazione) degli antigeni extracellulari *ed intracellulari*. Cross presentazione su MHC classe I e classe II. Autofagia. 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 traduzione 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 linfocitari 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 classica di tipo 1 e macrofagica alternativa di tipo 2. I linfociti T citotossici (CTL): attivazione da linfociti pre-citotossici 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 linfoidei 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**

PARHAM PETER *Il Sistema Immunitario.* (2017) Edises

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

ABBASS K, LICHTMAN AH E PILLAI JS, *Immunologia cellulare e molecolare*, 8<sup>a</sup> ed., Masson Elsevier, 2015

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

Prof. Antonio Bilancio indirizzo e-mail: antonio.bilancio@unina2.it