

Come il sistema immunitario riconosce gli invasori

di Charles A. Janeway, Jr.

Ricorre alla ricombinazione di frammenti genici per creare i recettori necessari a identificare e attaccare gli agenti patogeni

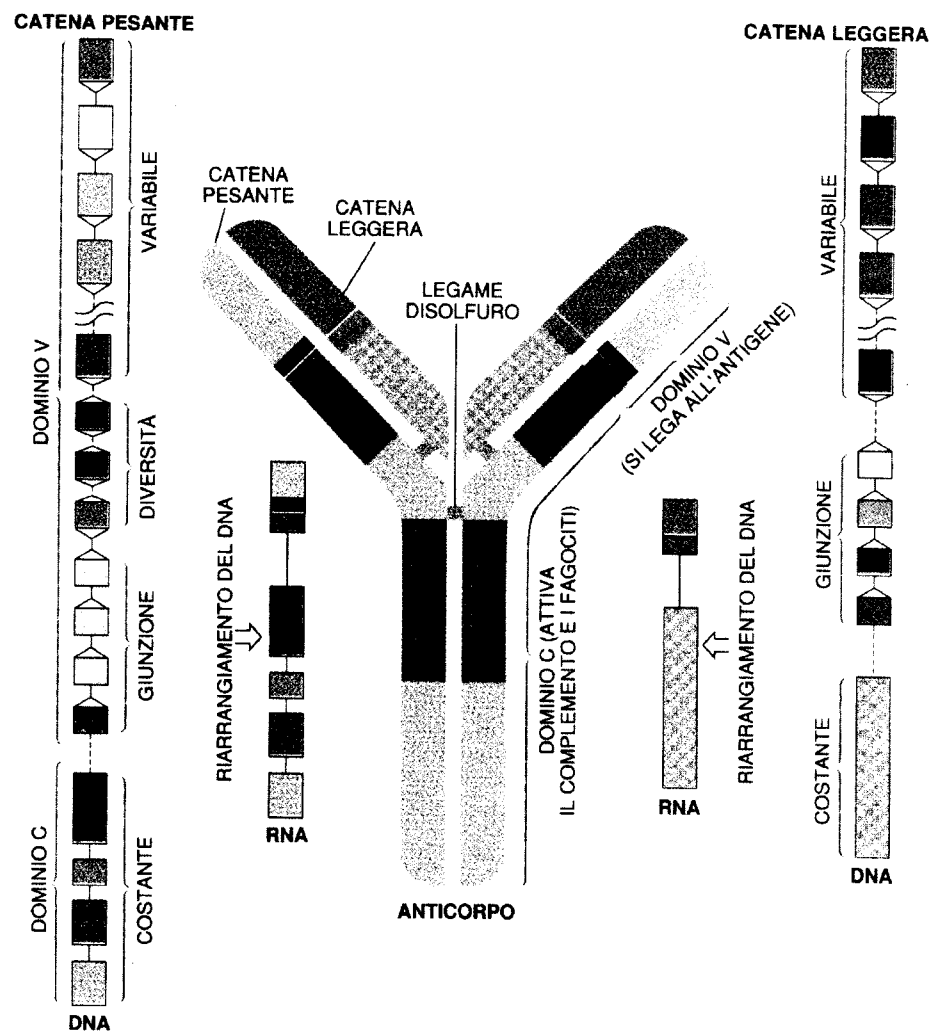
Nel 1957 su «Scientific American» venne pubblicato un articolo intitolato *Agammaglobulinemia*, di cui mio padre era uno degli autori. In esso veniva descritta una malattia dovuta a un difetto delle difese dell'organismo contro le infezioni, una carenza nel meccanismo immunitario che individua gli agenti patogeni. Il lavoro di mio padre e di Ogden Bruton nell'identificare per la prima volta una patologia dovuta a immunodeficienza contribuì a inaugurare un settore della ricerca che ci ha condotti a conoscere in dettaglio come il sistema immunitario riconosca e distingua le molecole dell'organismo da quelle di un invasore, batterio, virus o parassita che sia.

Le persone affette da agammaglobulinemia non sintetizzano molecole di anticorpi. Queste proteine, presenti nel sangue e nel liquido extracellulare, normalmente si legano ai batteri o ai virus che causano le infezioni e fungono da segnale di attacco per le molecole e le cellule del sistema immunitario. La capacità degli anticorpi di identificare molecole estranee e quindi dirigere le difese dell'organismo conferisce vantaggi importanti: ci permette infatti di eliminare le infezioni, di resistere a una reinfezione e di essere protetti dalle vaccinazioni.

Alcuni di questi stessi meccanismi, purtroppo, possono scatenare una malattia anziché controllarla. Il sistema immunitario può, per esempio, reagire a una sostanza estranea innocua, come il polline, dando origine a una allergia. Un fenomeno più grave si ha quando l'attacco immunitario si concentra sui tessuti stessi dell'organismo e provoca una malattia autoimmune. Ma, sia che contribuiscano a mantenerci in buona salute, sia che causino una malattia, i meccanismi di riconoscimento e risposta sono gli stessi. I processi che permettono il riconoscimento di sostanze estranee sono quindi fondamentali per capire come funzioni il sistema immunitario, e come a volte esso possa fallire.

Nel seguito descriverò i due principali sistemi con cui l'organismo identifica materiale estraneo. Il primo è il sistema immunitario innato; con questo termine

si intende sottolineare che l'individuo nasce con la capacità di riconoscere immediatamente e di distruggere certi microrganismi. Il secondo è il sistema im-



Una molecola di anticorpo è costituita da una coppia di catene pesanti e una coppia di catene leggere. Le catene sono codificate da geni che consistono in segmenti diversi di DNA; il riarrangiamento di questi segmenti produce geni per le catene che sono differenti da un linfocita B all'altro. La giunzione dei differenti pezzi è variabile, cosicché un piccolo numero di segmenti genici è in grado di generare i 100 milioni di anticorpi distinti che si stima l'organismo sia capace di produrre.

munitario adattativo, nel quale gli anticorpi hanno un ruolo fondamentale. I recettori coinvolti nella risposta immunitaria adattativa sono formati unendo insieme segmenti genici. Ogni cellula usa in modo diverso i pezzi disponibili per costruire un recettore diverso da tutti gli altri, il che consente alle cellule di riconoscere tutti gli organismi infettivi che l'individuo incontrerà nel corso dell'esistenza. La conoscenza dei geni, delle molecole e delle cellule che compongono il sistema immunitario ha permesso di determinare l'eziologia di molte malattie, compresa l'agammaglobulinemia, e di iniziare la ricerca di terapie efficaci.

Il sistema immunitario innato può distruggere molti agenti patogeni al primo incontro. Un'importante componente della risposta immunitaria innata è il complemento, una classe di proteine ematiche il cui nome deriva dalla loro capacità di assistere l'attività degli anticorpi nel combattere l'infezione. Scoperto nel 1900 dal batteriologo belga Jules Bordet, il complemento può agire in vari modi. In seguito a stimolazione chimica, un tipo di proteina del complemento acquisisce la capacità di legarsi a qualunque altra proteina, sia che appartenga a un batterio sia che faccia parte delle cellule dell'organismo, favorendo l'attività delle altre molecole del complemento. Queste molecole legate attraggono i fagociti, che inglobano e digeriscono i microrganismi ricoperti da proteine del complemento. Un altro metodo con cui le proteine possono eliminare cellule estranee è quello di aprire nella membrana lipidica fori che consentono l'ingresso dell'acqua, un processo che distrugge la cellula. L'attività del complemento protegge da malattie quali la meningite batterica e la gonorrea.

Tuttavia questo potente sistema di attacco non distrugge le cellule dell'organismo in quanto, al contrario dei microrganismi, queste sono dotate di proteine che inattivano il complemento. Così, al livello più semplice, l'immunità innata distingue le molecole che compongono l'organismo, il cosiddetto «sé», da tutte le altre, ossia il «non sé».

Non tutti gli agenti patogeni vengono eliminati così facilmente dal complemento; alcuni hanno escogitato metodi per evitarne l'attacco. I batteri che causano la polmonite e alcune infezioni del cavo orale sono dotati di una capsula, ossia un rivestimento costituito da lunghe catene di molecole glucidiche (polisaccaridi), che impedisce al complemento di agire direttamente su di essi.

Il sistema immunitario innato ha due modi per far fronte a questi tipi di batteri. In primo luogo, tutti i tessuti dell'organismo contengono i grandi fagociti chiamati macrofagi, che hanno recettori per alcuni di questi polisaccaridi e li usano per legarsi ai batteri e ingerirli. In secondo luogo, i macrofagi che incontrano i batteri possono secernere inter-

leuchina 6, una proteina che stimola il fegato. Essa induce la secrezione di un'altra proteina che è in grado di legarsi ai residui glucidici di mannosio sporgenti dalla capsula batterica. Dopo che la proteina si è legata al batterio, la sua forma cambia in modo da attivare la cascata del complemento e indurre i fagociti all'azione. In questo modo la proteina che si lega al mannosio segnala all'organismo le particelle da attaccare.

L'immunità innata, tuttavia, non può proteggere da tutte le infezioni. I microrganismi evolvono rapidamente, il che permette loro di trovare nuovi modi per eludere le difese innate di specie che evolvono più lentamente, come l'uomo.

In compenso, i vertebrati hanno una speciale strategia di riconoscimento immunitario: l'immunità adattativa. Grazie a essa l'organismo riconosce e attacca qualsiasi microrganismo, anche se non ha mai dovuto affrontarlo in precedenza.

L'immunità adattativa funziona tramite il processo della selezione clonale, proposto negli anni cinquanta da Sir Frank Macfarlane Burnet del Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research in Australia. Nel corso della selezione clonale le cellule del sistema immunitario adattativo, i linfociti *B*, producono anticorpi e li espongono alla superficie cellulare; l'anticorpo funge allora da recettore. Ogni cellula *B* produce un recettore diverso, cosicché ognuna riconosce una molecola estranea diversa. Armati di questi recettori, i linfociti *B* sono sempre in guardia contro i microrganismi. Se un linfocita *B* intercetta un intruso, comincia a dividersi rapidamente; le cellule figlie così generate, che derivano tutte da una stessa cellula parentale, costituiscono un clone (da qui il termine «selezione clonale»). Tutte le cellule di un clone hanno un recettore identico. I linfociti *B* del clone si differenziano poi in cellule che secernono anticorpi, i quali, come il recettore del linfocita *B*, si legano ai microrganismi. Una volta marcati come estranei dagli anticorpi, i microrganismi vengono eliminati a opera dei fagociti e del sistema complemento.

Per capire l'immunità adattativa occorre spiegare come i linfociti *B* possano generare tanti recettori differenti. Più specificamente, come è possibile che nello spazio limitato di un genoma siano codificati i milioni di recettori diversi necessari per riconoscere tutti i microrganismi? Un essere umano ha solo circa 100 000 geni, ma i 10 000 miliardi di linfociti *B* di un individuo possono produrre più di 100 milioni di anticorpi distinti in ogni momento. Ovviamente non possiamo ereditare i geni necessari per specificare tutte queste proteine.

La risposta, di recente scoperta, fa capo all'identificazione dei geni che codificano per gli anticorpi e i recettori delle cellule *B*. Un'osservazione chiave fu fatta nel 1976 da Susumu Tonegawa, allora all'Istituto di immunologia di Basilea. Egli dimostrò infatti che i geni per gli anticorpi sono ereditati in forma

di segmenti genici, i quali vengono riuniti a formare un gene completo solo nei singoli linfociti, durante il loro sviluppo.

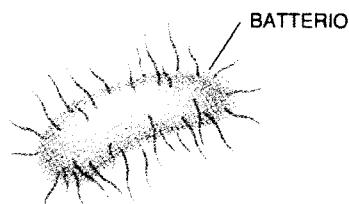
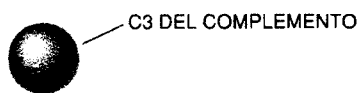
Il processo di giunzione stesso genera ulteriore diversità. Nel 1980 Fred Alt e David Baltimore del Massachusetts Institute of Technology dimostrarono che gli enzimi che combinano i segmenti genici aggiungono a caso basi del DNA alle estremità delle parti da unire. Il risultato è la formazione di nuovi geni, ciascuno dei quali codifica per una catena proteica. Ulteriore diversità nasce dall'assemblaggio delle catene proteiche in un recettore completo. Gli anticorpi sono costituiti da due coppie di catene proteiche: una catena pesante e una leggera. Le catene pesanti sono collegate in modo da formare una *Y*, e le catene leggere si situano sui rami superiori, accanto a quelle pesanti. Ogni linfocita *B* produce solo un tipo di catena leggera e uno di catena pesante, cosicché ciascuna cellula crea un anticorpo diverso da tutti gli altri. In effetti 1000 catene diverse di ciascun tipo possono in teoria formare un milione di combinazioni. Tutti questi processi casuali di giunzione possono dare origine a un numero di molecole distinte di anticorpo superiore a quello dei linfociti *B* presenti nell'organismo.

Come se questi processi non generassero una sufficiente diversità, i geni per i recettori dei linfociti *B* mutano in maniera molto rapida quando il linfocita è attivato dal legame con una sostanza estranea, o antigene. Queste «ipermutazioni» danno luogo a ulteriori recettori. In effetti il sistema immunitario sperimenta costantemente lievi variazioni di recettori ben riusciti, alla ricerca di una risposta immunitaria ottimale.

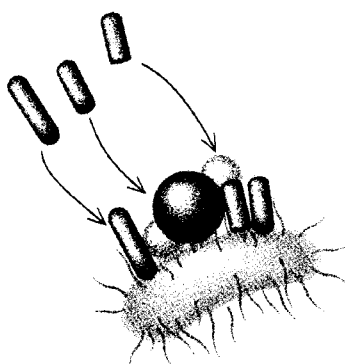
Una volta che un linfocita *B* ha legato un antigene al proprio recettore, si differenzia e secerne molecole di anticorpo - una forma solubile del recettore - nel plasma, la componente liquida del sangue. Dato che questo nuovo anticorpo è specificato dai geni che hanno creato il recettore sulla cellula *B* originaria, ne possiede l'identica specificità. Ma un linfocita *B* e la sua progenie possono produrre un diverso tipo di variazione della molecola di anticorpo; ciò avviene con l'alterazione della parte costante della catena pesante, compiuta ancora per riarrangiamento genico. Questo secondo tipo di manipolazione genica produce anticorpi che migrano in diverse regioni dell'organismo e che continuano a riconoscere gli stessi antigeni. Dopo essersi legati a un microrganismo, questi anticorpi possono dare inizio alla cascata del complemento, attivare i fagociti o causare reazioni allergiche.

L'immunità adattativa è anche la fonte della memoria immunologica, ossia il processo per cui un individuo resiste a infezioni che ha già subito in maniera molto più efficiente ed energica che non a infezioni fronteggiate per la prima volta. L'organismo possiede questa memoria perché conserva i linfociti che hanno reagito all'infezione iniziale. Queste

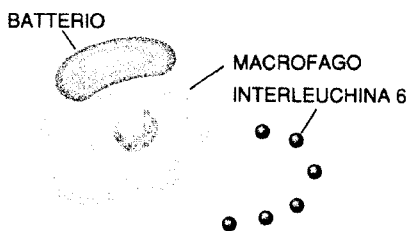
1 Un tipo di molecola del complemento, detta C3, può legarsi a una qualsiasi proteina, per esempio a quelle presenti sui batteri. Le cellule del sé sono protette da proteine che inattivano questa molecola



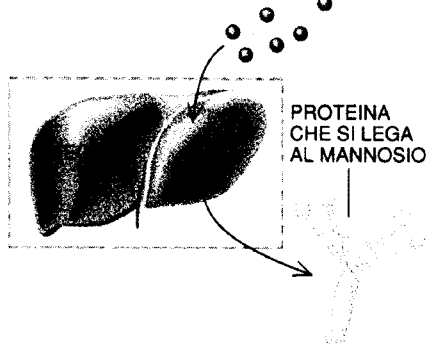
2 Una volta legata al microrganismo, la molecola C3 fa sì che altre molecole del complemento aderiscano al batterio



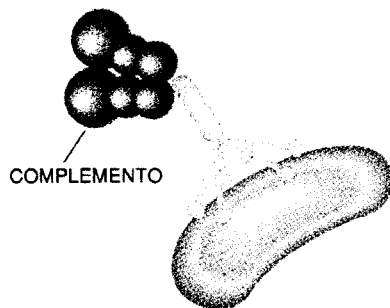
1 Dopo aver individuato un'infezione, un macrofago secerne interleuchina 6



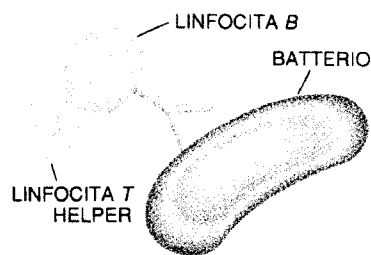
2 Trasportata nel circolo sanguigno, l'interleuchina 6 raggiunge il fegato, inducendo la secrezione della proteina che si lega al mannosio



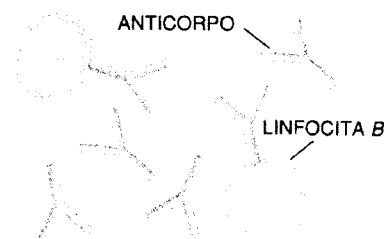
3 La proteina che si lega al mannosio forma un legame con la capsula del batterio e poi attiva la cascata del complemento



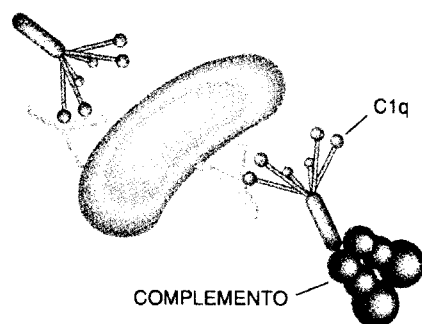
1 I linfociti B sono attivati se si legano al batterio e vengono stimolati da un linfocita T helper



2 Il legame induce il linfocita B a proliferare e a secernere anticorpi



3 Gli anticorpi si legano al batterio e attivano una proteina del complemento chiamata C1q che chiama in causa altre molecole del complemento



L'attività del complemento può essere innescata in tre modi. Esso può agire direttamente sui batteri (a sinistra), o essere attivato da una proteina che si lega al mannosio (al centro). Anche gli

anticorpi prodotti in seguito a un'infezione possono attivare il complemento (a destra) che, allora, elimina i batteri o recluta altre cellule del sistema immunitario, come i fagociti.

cellule possono essere rapidamente riattivate in caso di invasione da parte degli stessi tipi di microrganismi, e gli anticorpi che esse producono prevengono il ripresentarsi della malattia. (Invece il sistema immunitario innato non discrimina un microrganismo dall'altro e quindi non conferisce una protezione maggiore o minore dopo un'infezione.)

I benefici dell'immunità adattativa sono in parte compensati da due svantaggi. In primo luogo, occorrono più di cinque giorni per organizzare una risposta anticorpale, dato che i linfociti B hanno bisogno di proliferare e di differenziarsi per poter produrre anticorpi; allora l'organismo deve affidarsi al sistema immunitario innato per tenere a bada le infezioni. In secondo luogo, dato che qualsiasi macromolecola, per esempio una

proteina o un polisaccaride, può essere riconosciuta da un anticorpo, la risposta immunitaria adattativa talora produce anticorpi diretti contro le cellule dell'organismo. Questi anticorpi attivano il complemento in modo così efficiente che il sistema che impedisce a quest'ultimo di attaccare le cellule dell'organismo è sopraffatto: la conseguenza è l'insorgere di una malattia autoimmune. L'attacco al sé è normalmente evitato grazie alla tolleranza, che elimina le cellule che reagiscono agli autoantigeni.

Nonostante questi svantaggi, la strategia del riarrangiamento genico nell'immunità adattativa ha dotato l'organismo di un ingegnoso sistema di protezione. In che modo un processo così elaborato si è affermato nei vertebrati,

diventando la base dell'immunità adattativa? Come tutti i problemi evolutivisti, anche questo si può risolvere solo in termini di modelli, e non con assoluta certezza; ma la nostra conoscenza dei recettori indica uno scenario plausibile.

Tutti i recettori immunitari sono costituiti da blocchi proteici simili, ognuno dei quali è codificato in un tratto di DNA denominato esone, o sequenza codificante. Gli esoni sono separati da introni, regioni di DNA non codificante trascritto in RNA e poi rimosso nel processo di taglio e ricucitura dell'RNA. Quindi i blocchi codificanti vengono a formare un messaggio ininterrotto.

Ciascuna componente proteica di un anticorpo ha una «piega» immunoglobulinica che, come struttura generica, è presente in molte altre proteine oltre agli

anticorpi; essa forma un dominio proteico compatto comprendente filamenti di amminoacidi che giacciono fianco a fianco. Negli anticorpi questi domini formano le catene pesante e leggera, connesse da una coppia di atomi di zolfo che costituiscono un ponte disolfuro.

I domini immunoglobulinici sono di due tipi: il tipo V (variabile) e il tipo C (costante). I domini V degli anticorpi si appaiano per formare il sito che riconosce l'antigene; essi sono seguiti da coppie di domini C che mediano varie funzioni della molecola, come il legame al complemento. I domini V sono costituiti da parti di geni: un segmento genico V, un segmento J (giunzione) e qualche volta anche un segmento D (diversità). La particolare variabilità dei domini V deriva dal riarrangiamento genico, il processo a cui si deve la grande diversità dei recettori nell'uomo.

Alcune proteine hanno domini simili ai domini V degli anticorpi, ma che non sono prodotti per riarrangiamento genico. In queste proteine un singolo esone specifica l'intero dominio V; un esempio è la molecola CD4, che contribuisce al riconoscimento immunitario ed è anche il bersaglio del virus dell'AIDS. Simili esoni V intatti si trovano anche nei geni che codificano per gli anticorpi di alcuni vertebrati primitivi.

I nostri geni V in grado di riarrangiarsi si sono probabilmente evoluti da questi geni V intatti. Il riarrangiamento genico potrebbe essersi manifestato quando un frammento mobile di DNA, o trasposone, si è inserito in un esone V intatto, spezzandolo. I geni spezzati sono inattivi: possono produrre anticorpi solo dopo che il trasposone intercalare è rimosso e i segmenti genici sono riuniti a riformare l'esone intatto. Un meccanismo di rimozione analogo funziona nel nostro organismo quando i linfociti B generano i propri recettori. Così il riarrangiamento del gene V non si limita a generare diversità negli anticorpi, ma è anche fondamentale per formare i geni che codificano per le proteine anticorpali. In assenza di riarrangiamento, questi geni non produrrebbero proteine.

Il riarrangiamento genico si è rivelato un mezzo così potente per esprimere solo un gene di una famiglia di geni correlati che almeno un agente patogeno lo utilizza per evitare l'individuazione da parte del sistema immunitario. Il tripanosoma, agente della malattia del sonno, ha un rivestimento costituito da una singola proteina contro cui l'ospite infettato produce anticorpi. Questi ultimi eliminano gran parte dei tripanosomi, ma alcuni riescono a cambiare il proprio rivestimento riarrangiando il relativo gene. I tripanosomi sfuggiti all'individuazione da parte della prima ondata di anticorpi continuano a proliferare. L'ospite produce di volta in volta anticorpi per ogni variante, ma nuove forme continuano a insorgere, causando una serie di recidive dell'infezione. Come nel caso dei recettori immunitari, anche qui è il riarrangiamento a controllare l'espressione genica.

Finora si è visto come il sistema immunitario innato, che si basa su molecole di riconoscimento ereditate, e il sistema adattativo, che si affida al riarrangiamento genico per generare nuovi recettori nei linfociti, lavorino insieme per identificare i microrganismi. Questo attacco può riuscire solo contro agenti patogeni che si trovano nei liquidi dell'organismo. Molti microrganismi però si annidano nelle cellule prima che si possano sintetizzare anticorpi. In quanto proteine solubili in acqua, gli anticorpi possono permeare il liquido extracellulare e il sangue, ma non attraversare la membrana lipidica delle cellule.

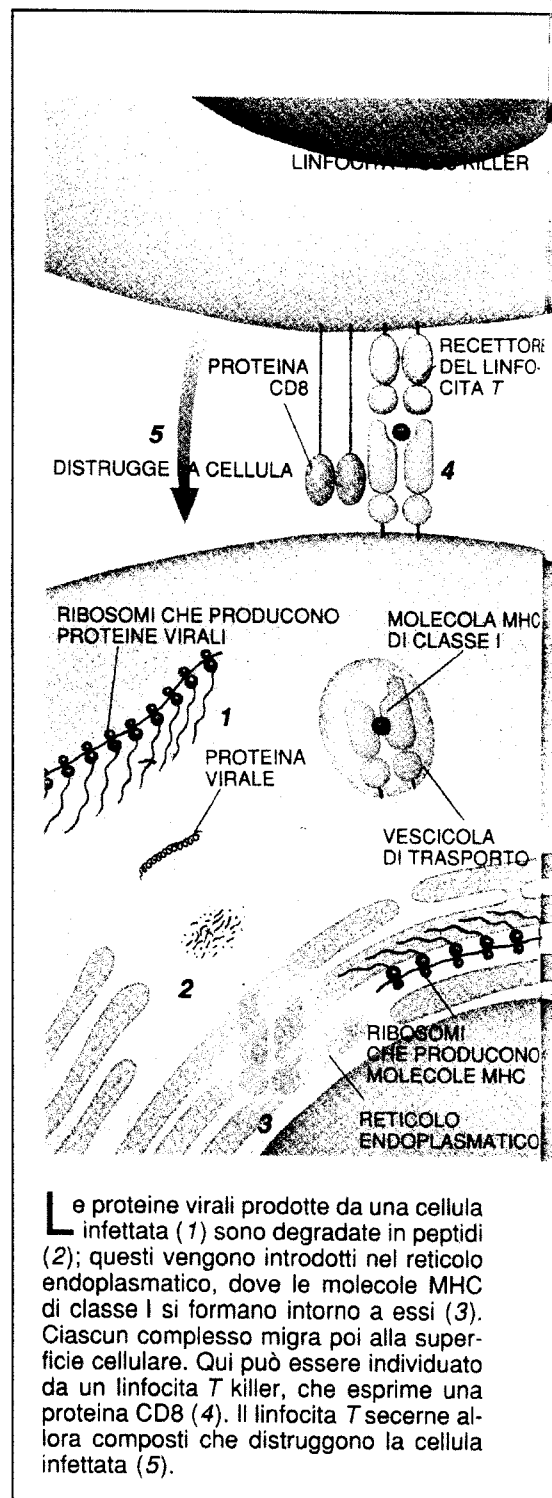
Di conseguenza il sistema immunitario ha evoluto uno speciale meccanismo a due stadi per individuare infezioni nelle cellule. Nel primo stadio viene segnalato all'organismo che certe cellule sono state infettate e nel secondo vengono mobilitate cellule specificamente deputate a riconoscere le cellule colpite e a eliminare l'infezione.

Lo stadio iniziale, la segnalazione di una cellula infettata, è compiuto da molecole speciali che trasportano parti del microrganismo alla superficie della cellula stessa. Queste molecole sintetizzate nel reticolo endoplasmatico cellulare si legano a peptidi, piccoli frammenti proteici che sono stati degradati nella cellula, e dopo il legame con i peptidi migrano verso la superficie cellulare.

Le molecole trasportatrici - proteine del maggior complesso di istocompatibilità (MHC) - furono scoperte dal compianto genetista britannico Peter Gorer e da George D. Snell del Jackson Laboratory di Bar Harbor, nel Maine, che le identificarono come causa del rigetto dei trapianti; da qui il loro nome, che unisce il greco *isto* (tessuto) con l'indicazione della capacità di essere compatibile. Le molecole MHC si possono dividere in due classi, definite molecole MHC di classe I e di classe II. Le molecole di classe I si trovano su quasi tutti i tipi di cellule dell'organismo, mentre quelle di classe II appaiono solo su cellule coinvolte nella risposta immunitaria, come i macrofagi e i linfociti B.

Sebbene i due tipi di molecole MHC siano strutturalmente distinti, studi pubblicati nel luglio 1993 dal gruppo di Jerry H. Brown e Don C. Wiley della Harvard University, e lavori precedenti di Pamela J. Bjorkman, ora al California Institute of Technology, e colleghi hanno dimostrato che esse si avvolgono in maniera molto simile. Ogni molecola MHC ha un profondo incavo nel quale può legarsi un piccolo peptide. Dato che questo peptide non fa parte della molecola MHC, può essere diverso da una molecola all'altra. Nelle cellule sane tutti questi peptidi provengono da proteine del sé; è la presenza di peptidi estranei nell'incavo delle molecole MHC a segnalare al sistema immunitario che la cellula è infettata.

I complessi peptide estraneo-MHC presentati da una cellula infettata sono riconosciuti da recettori che si trovano

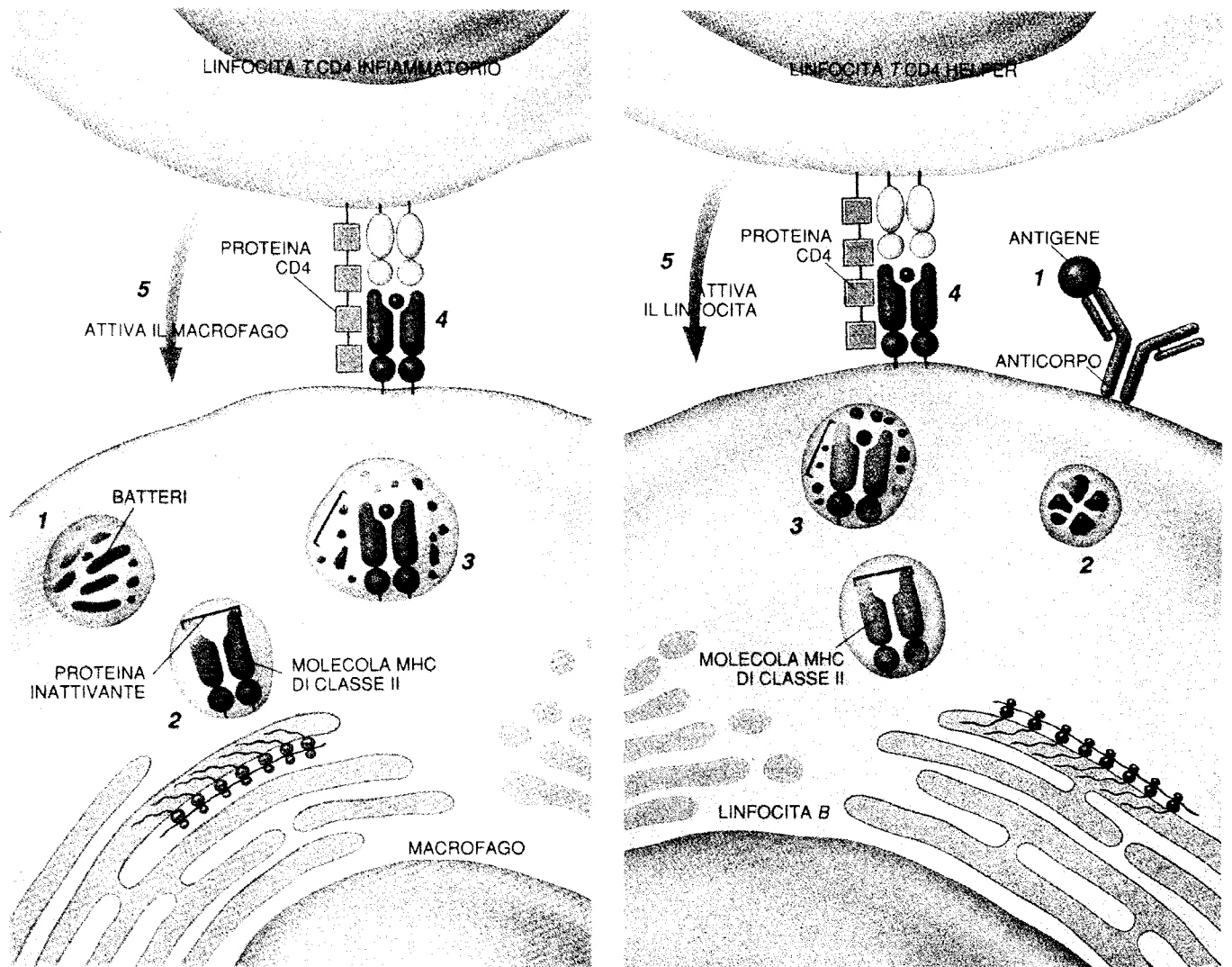


Le proteine virali prodotte da una cellula infettata (1) sono degradate in peptidi (2); questi vengono introdotti nel reticolo endoplasmatico, dove le molecole MHC di classe I si formano intorno a essi (3). Ciascun complesso migra poi alla superficie cellulare. Qui può essere individuato da un linfocita T killer, che esprime una proteina CD8 (4). Il linfocita T secerne allora composti che distruggono la cellula infettata (5).

su un tipo distinto di linfocita, detto cellula T. La struttura dei recettori dei linfociti T è essenzialmente la stessa della molecola di anticorpo legata alla membrana che funge da recettore sui linfociti B; ma i recettori dei linfociti T sono specializzati a riconoscere solo frammenti di peptidi estranei legati a molecole MHC. Quando un recettore di un linfocita T si lega al suo specifico complesso peptide estraneo-MHC, il linfocita entra in azione per riparare o uccidere la cellula infettata.

Le due diverse classi di molecole MHC presentano peptidi che hanno origine in regioni differenti della cellula. Le molecole di classe I si legano a peptidi derivati da proteine nel comparto

Come i peptidi sono portati alla superficie cellulare



I batteri che infettano un macrofago risiedono in vescicole intracellulari (1). Una molecola MHC di classe II, prodotta nel reticolo endoplasmatico, è trasportata verso la vescicola (2). Una catena proteica (*riga in nero*) mantiene inattiva la molecola finché questa non arriva alla vescicola. Qui la catena si stacca, permettendo alla molecola MHC di classe II di legarsi a qualunque peptide presente (3). Il complesso si trasferisce allora alla superficie cellulare, dove un linfocita T CD4 infiammatorio si lega al peptide (4). Il linfocita T attiva allora il macrofago, segnalandogli di distruggere il materiale contenuto nella vescicola (5).

Un anticorpo che si trova sulla superficie di un linfocita B funge da recettore per il linfocita. Se l'anticorpo scopre un antigene estraneo nel circolo sanguigno, si lega a esso (1), e trasporta l'antigene in una vescicola intracellulare dove quest'ultimo viene spezzato in peptidi (2). Una molecola MHC di classe II, prodotta nel reticolo endoplasmatico, migra nella vescicola, dove «afferra» un peptide (3). Successivamente la molecola MHC trasporta il peptide alla superficie della cellula (4). Qui un linfocita T CD4 helper si lega all'antigene e produce molecole che indicano al linfocita B di proliferare e sintetizzare anticorpi (5).

citosolico cellulare; queste proteine sono digerite all'interno della cellula nell'ambito del processo naturale con cui essa rinnova continuamente il proprio contenuto proteico. James Shepherd, che lavora nel mio laboratorio alla Yale University, ha dimostrato recentemente che i brevi frammenti peptidici che sono il risultato di questo processo vengono pompati, a opera di un trasportatore distinto, dal citosol al reticolo endoplasmatico.

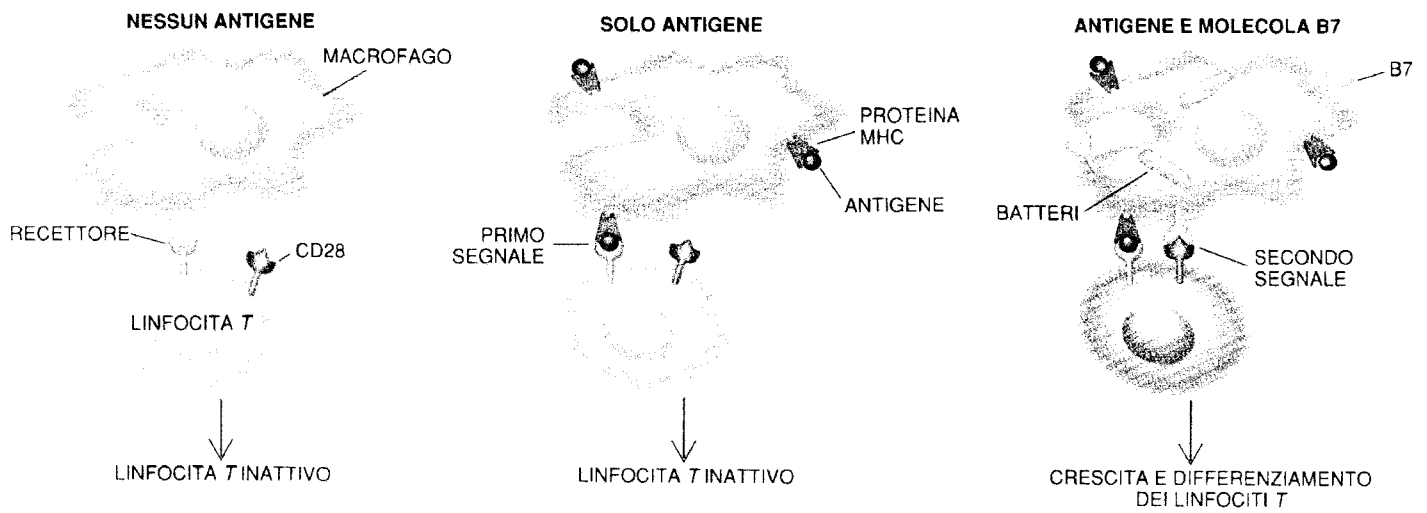
Qui le molecole MHC di classe I vengono sintetizzate come lunghe catene di aminoacidi che devono avvolgersi per formare la proteina MHC matura. L'avvolgimento può avvenire solo intorno a un peptide adatto. I peptidi qui traspor-

tati, dunque, fungono da nuclei di aggregazione.

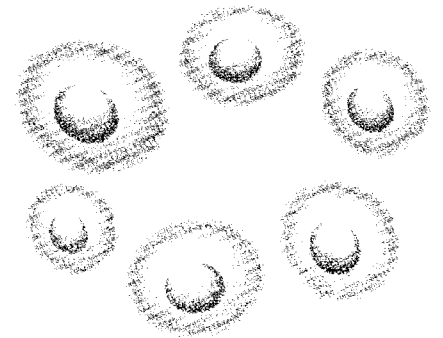
L'avvenuto avvolgimento di una molecola MHC di classe I intorno a un peptide segnala alla molecola di trasportare il peptide alla superficie cellulare e di mantenerlo in questa sede. Se il peptide è estraneo - derivato per esempio da un virus che infetta la cellula - allora un linfocita T di passaggio può riconoscerlo. Le cellule T che agiscono in questo modo sono quelle dotate di proteine CD8 sulla loro superficie. I linfociti T CD8 organizzano una risposta immunitaria contro la cellula infettata, liberando sostanze chimiche che la distruggono totalmente; dato che essi sono programmati per uccidere le cellule

che espongono peptidi estranei, vengono a volte denominati linfociti T killer. Questa risposta è l'unico modo efficace per impedire la produzione di altre particelle virali da parte delle cellule infettate.

Naturalmente non tutti i microrganismi si sviluppano nel comparto citosolico cellulare; alcuni batteri, come i micobatteri che causano la tubercolosi, crescono in vescicole intracellulari separate dal resto della cellula per mezzo di una membrana. I macrofagi, che inglobano i batteri e costituiscono naturalmente un veicolo per queste infezioni, tendono a essere infettati in questo modo. I batteri nelle vescicole intracellulari producono proteine che sono de-



La stimolazione da parte di due molecole è necessaria per attivare i linfociti. Sono qui rappresentati un linfocita *T* CD8 e un macrofago. In assenza di antigeni, il linfocita *T* è quiescente (a sinistra). Tuttavia il solo antigene non può attivare il linfocita *T* (al centro). Così non si ha una risposta immunitaria contro un antigene dell'organismo; anzi, questo primo segnale, qualora compaia da solo, disattiva il linfocita *T*. Un macrofago infettato produce una molecola denominata B7, che agisce sulla proteina di superficie CD28 del linfocita *T* (a destra). Solo quando un antigene e la molecola B7 sono presenti sulla stessa cellula si ha proliferazione del linfocita *T*.



gradate a peptidi nell'interno della vescicola; questi peptidi si legano alle molecole MHC di classe II, che dunque migrano verso le vescicole dal loro punto di origine nel reticolo endoplasmatico.

Al contrario delle molecole MHC di classe I, che devono maturare intorno a un peptide, quelle di classe II sono già pronte a entrare in azione dal momento in cui sono sintetizzate. Peter Cresswell, ora a Yale, ha dimostrato che una speciale catena di amminoacidi nel reticolo endoplasmatico blocca la capacità di legame delle molecole MHC di classe II fino a che queste raggiungono le vescicole. Questa catena aggiuntiva allora si separa, permettendo alle molecole MHC di classe II di «afferrare» qualunque peptide trovino.

La molecola MHC di classe II trasporta allora il peptide alla superficie cellulare, dove esso può essere riconosciuto dai linfociti *T* che hanno alla loro superficie la proteina CD4. Al contrario dei linfociti *T* CD8, i CD4 non uccidono direttamente la cellula, ma attivano invece le cellule che hanno presentato il peptide. Per esempio, un tipo di cellula *T* CD4, la cellula *T* infiammatoria (o Th1), può stimolare un macrofago a uccidere i micobatteri contenuti nelle proprie vescicole. È la distruzione di questa classe di linfociti *T* CD4 a rendere i pazienti affetti da AIDS tanto sensibili a malattie come la tubercolosi.

Un altro tipo di linfocita *T* CD4 - la cellula *T* helper (o Th2) - dirige l'attività dei linfociti *B*. Quando una proteina si lega a un recettore dei linfociti *B*, viene trasportata in una vescicola, dove è tagliata in peptidi che si legano alle molecole MHC di classe II. Questi complessi sono poi trasportati alla superficie cellulare, in modo che possano essere riconosciuti dai linfociti *T* helper che segnalano ai linfociti *B* di comin-

ciare a produrre anticorpi, ma attivano solo le cellule *B* legate all'antigene. Così, anche la produzione di anticorpi è controllata dalle molecole MHC e dai linfociti *T*.

I geni che codificano per le molecole MHC sono i più variabili del genoma umano. Proprio questa peculiarità potrebbe aver permesso a *Homo sapiens* di sopravvivere a tanti agenti patogeni. Al contrario dei geni per i recettori degli antigeni, che variano da cellula a cellula, i geni MHC sono gli stessi in tutte le cellule di un individuo, ma differiscono da persona a persona. Ogni variante di una molecola MHC si lega a peptidi diversi perché le variazioni geniche influiscono soprattutto sulla struttura dell'incavo che trattiene il peptide.

La variabilità genetica delle molecole MHC implica che almeno alcuni individui avranno molecole MHC che si legano ai peptidi di qualsiasi agente patogeno, anche via via che la struttura delle proteine microbiche si evolve. In effetti A. V. Hill dell'Università di Oxford ha studiato di recente una popolazione esposta da molte centinaia di anni a *Plasmodium falciparum*, il parassita che causa la malaria. Egli ha scoperto che la percentuale di persone le cui molecole MHC si legano in modo molto forte a peptidi del parassita è aumentata nel corso del tempo. I linfociti *T* riescono a riconoscere anche queste differenze genetiche nelle molecole MHC, il che spiega la ragione del rigetto dei trapianti di tessuti: le cellule *T* dell'ospite considerano estranei i peptidi legati a una molecola MHC diversa e quindi uccidono il tessuto trapiantato.

Il legame di un antigene al recettore è soltanto l'inizio della risposta immunitaria. Perché un linfocita *B* produca anticorpi, o un linfocita *T* liberi le proprie molecole killer o helper, il nucleo

della cellula deve sapere che si è stabilito un legame alla superficie cellulare. I recettori dei linfociti sono costituiti da proteine che interagiscono per inviare un messaggio biochimico all'interno della cellula. Il legame di un recettore con un antigene fa sì che altre proteine della membrana cellulare attivino le chinasi, enzimi che aggiungono gruppi fosfato ad altre proteine all'interno della cellula. L'aggiunta di gruppi fosfato altera l'attività di queste proteine, e segnala alla cellula di crescere e differenziarsi. Le proteine CD4 e CD8 dei linfociti *T*, come pure una proteina dei linfociti *B*, la CD19, sono esempi di proteine di membrana accoppiate a chinasi intracellulari. Un altro tipo di molecola che entra in azione è CD45, un enzima che contribuisce a mediare l'attivazione dei linfociti rimuovendo i gruppi fosfato da certe proteine e quindi disattivandole.

Di per sé i segnali mediati dalle chinasi non possono attivare i linfociti. Per proliferare essi devono ricevere un secondo segnale da altre cellule dell'organismo; questi messaggi sono spesso chiamati segnali costimolatori. I linfociti *B* hanno bisogno dei linfociti *T* helper per riconoscere l'antigene e per sintetizzare una proteina - il ligando CD40 - che si lega alla molecola CD40 del linfocita *B*. Le cellule *T* si affidano soprattutto alle cosiddette molecole B7 come segnali costimolatori; queste molecole sono espresse dalle stesse cellule che presentano l'antigene. Yang Liu, ora al New York University Medical Center, dimostrò che B7 viene espressa quando il sistema immunitario innato

riconosce che sono presenti microrganismi, vale a dire, di solito, nelle prime fasi di un'infezione. In effetti il sistema innato potrebbe preparare all'azione il sistema adattativo. In questo modo i segnali costimolatori possono anche aiutare la risposta immunitaria adattativa a differenziare i microrganismi infettivi dai tessuti del sé. I linfociti che si legano a un antigene, ma non ricevono costimolazione, non sono attivati; di conseguenza, i soli autoantigeni non dovrebbero essere in grado di indurre una risposta immunitaria.

Una volta che un linfocita si è legato all'antigene e ha ricevuto costimolazione, si differenzia e diventa attivo. (Le versioni attive dei linfociti sono a volte

chiamate cellule effettrici, in quanto mediano effettivamente la risposta immunitaria.) Una volta attivata, la cellula non ha più bisogno del segnale costimolatorio. Così, sebbene solo le cellule che esprimono segnali costimolatori possano indurre una risposta immunitaria, qualsiasi cellula o molecola può essere il bersaglio. Questa risposta è importante perché consente ai linfociti *B* e *T* di attaccare qualunque cellula che sia stata infettata, indipendentemente dal tipo.

Perciò qual è il problema dei pazienti affetti da agammaglobulinemia, una patologia in cui non vengono sintetizzati anticorpi? La risposta è stata scoperta solo di recente. Si è visto che durante lo

sviluppo dei linfociti *B* in individui sani il riarrangiamento dei geni per i recettori è accuratamente regolato; in altri termini, i recettori devono essere sintetizzati con precisione. Il gene *V* per ciascuna catena deve essere riarrangiato nella sequenza esatta, e il recettore non può essere completato finché tutti i riarrangiamenti sono stati eseguiti correttamente.

Così, per costruire i recettori in maniera esatta, la cellula deve determinare lo stato dei propri geni per i recettori via via che procede lo sviluppo. Un gene *V* per la catena pesante è riarrangiato in modo che la cellula possa produrre per prima la catena pesante del recettore. La catena migra alla superficie cel-

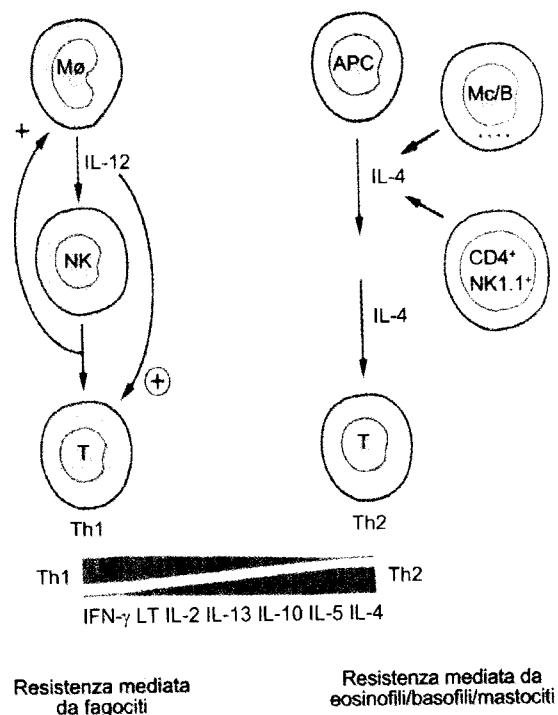
Il paradigma Th1/Th2

Il paradigma Th1/Th2 costituisce un utile strumento per comprendere e inquadrare le risposte immunitarie. Le cellule *T* coadiuvanti (helper, Th) CD4 possono essere distinte in sottotipi a seconda del profilo di produzione di citochine.

Le cellule Th1 producono prevalentemente interferone gamma (IFN γ), fattore di necrosi tumorale (TNF) e IL-2; il loro ruolo è di stimolare la produzione di anticorpi opsonizzati e capaci di fissare il complemento, di promuovere l'attivazione macrofagica e di indurre la risposta di ipersensibilità ritardata. L'immunità dipendente da fagociti è dunque attivata da cellule Th1. La differenziazione a cellule Th1 è promossa da IL-12 prodotta dai macrofagi, che agisce inducendo IFN γ in cellule *T* e NK, e dall'IFN γ stesso.

Le cellule Th2 producono IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13; attraverso questi mediatori promuovono le risposte umorali con scambio isotipico a IgE e IgG4. Le cellule Th2 attivano dunque la normo-immunità mucosale favorendo la produzione, differenziazione e attivazione dei mastociti (IL-4, IL-13, IL-10) e degli eosinofili (IL-5), e aumentando la produzione di IgA. I linfociti Th2 attivano così sistemi di difesa contro parassiti complessi come i nematodi e hanno un ruolo centrale nell'ipersensibilità di tipo I (allergia). La differenziazione a cellule Th2 è promossa da IL-4. Inoltre, IL-4, IL-13 e IL-10 agiscono sui fagociti inibendo le risposte di tipo proinfiammatorio.

Le cellule Th1 e Th2 sono gli estremi polarizzati di uno spettro continuo di cellule *T* caratterizzate da profili citochinici intermedi fra quelli descritti. Per queste popolazioni non polarizzate si usa il termine Th0. Il paradigma Th1/Th2 costituisce uno strumento prezioso per inquadrare una serie di condizioni fisiopatologiche come illustrato nella tabella. (am)



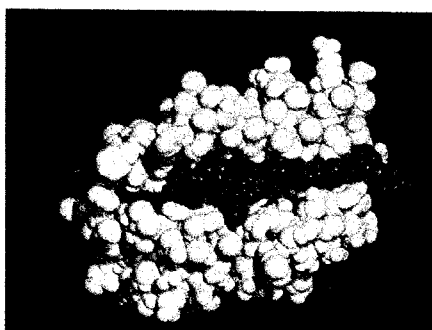
CONDIZIONI FISIOPATOLOGICHE ASSOCIATE CON UNA PREVALENTE RISPOSTA TH1 O TH2

Risposte Th1

Tiroidite di Hashimoto
 Oftalmopatia di Graves
 Diabete mellito di tipo 1
 Sclerosi multipla
 Malattia di Chron
 Gastrite antrale da *Helicobacter pilori*
 Artrite reumatoide
 Malaria cerebrale
 Artrite di Lyme
 Artrite reattiva
 Epatite cronica da virus C
 Colangite primaria sclerosante
 Rigetto acuto dell'allografto
 Aborti ricorrenti di natura non spiegata
 Anemia aplastica
 GVDH acuta
 Sarcoidosi
 Aterosclerosi

Risposte Th2

Tolleranza al trapianto
 Gestazione normale
 Ridotta protezione verso agenti microbici
 Infezione e vaccinazione da virus del morbillo
 Sindrome di Omenn
 Alcune sindromi ipereosinofile idiopatiche
 Congiuntivite primaverile
 Malattie atopiche
 Sclerosi sistemica
 Sindrome di Sézary
 GVDH cronica
 Alveolite fibrosante criptogenica



Il maggior complesso di istocompatibilità (MHC) produce due tipi di molecole: quelle di classe I (a sinistra) e quelle di classe II (a destra). Le due immagini mostrano come un recettore dei linfociti T «vede» queste molecole. Le molecole MHC di classe I possono trattenere soltanto piccoli peptidi (in rosso) perché il sito di legame è delimitato; invece le molecole MHC di classe II possono legarsi a peptidi di varie lunghezze in quanto il loro sito di legame è aperto a entrambe le estremità.

lulare e la sua presenza in questa sede segnala al linfocita *B* di cessare di riarrangiare i geni per la catena pesante e di cominciare a riarrangiare quelli per la catena leggera. Sembra che sia una chinasi a trasmettere questo messaggio fondamentale dalla superficie all'interno della cellula.

Nell'agammaglobulinemia sono prodotte le catene pesanti, ma non quelle

leggere. Si è scoperto di recente che in questi pazienti vi è una chinasi difettosa. (È interessante notare che l'assenza di una chinasi correlata che si trova nei linfociti *T* ha un identico effetto sullo sviluppo di questi ultimi.)

A quanto pare, il difetto genetico descritto da mio padre già nel 1957 è stato finalmente identificato, e fra non molto dovremmo poter comprendere in

che modo esso eserciti i suoi effetti.

Nel frattempo, i tipi di infezione che colpiscono le persone affette da agammaglobulinemia ci hanno insegnato perché la produzione di anticorpi sia necessaria affinché l'organismo si mantenga in buona salute. Il trattamento di questi pazienti con immunoglobuline ottenute da donatori fornisce loro anticorpi e consente di condurre una vita quasi normale. Ma questa terapia è solo un palliativo per una malattia genetica che ora può, in teoria, essere eliminata inserendo il gene normale nelle cellule del midollo osseo del paziente. Un continuo, energico sostegno alla ricerca di base in immunologia, genetica, biologia cellulare, oncologia e biologia molecolare è necessario per debellare questa e altre più comuni malattie discusse in questo fascicolo.

(Da «Le Scienze» n. 303, novembre 1993.)

CHARLES H. JANEWAY, Jr., *insegna immunologia e biologia alla Yale University e svolge attività di ricerca presso lo Howard Hughes Medical Institute.*