



BioTechnologieSanitarie.it

Tutto quello che c'è da sapere

Seconda parte: virus,
cellule cancerose

Antigeni

VS

Sistema Immunitario

INDICE

IN COPERTINA

CELLULA CANCEROSA CIRCONDATA
DA NATURAL KILLER

BY THE NATIONAL INSTITUTES OF
HEALTH [PUBLIC DOMAIN], VIA
WIKIMEDIA COMMONS -
[HTTPS://COMMONS.WIKIMEDIA.ORG/
WIKI/FILE%3AKILLER T CELLS SUR
ROUND A CANCER CELL.PNG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%3AKILLER_T_CELLS_SURROUND_A_CANCER_CELL.PNG)

Introduzione: le cellule immunitarie coinvolte

L'antigene: Il poliovirus

Come fa il poliovirus ad evadere il nostro sistema di
difesa?

La nostra reazione: fattori aspecifici e specifici
(immunità cellulo-mediata

Che cosa è un antigene?

Che cosa è un anticorpo?

Che cosa sono le citochine?

Photo credits

INTRODUZIONE

Le cellule immunitarie coinvolte

Introduzione

Questa presentazione è la prosecuzione naturale di un'altra pagina del sito, legata sempre alla [risposta immunitaria che l'organismo umano sviluppa quando entra in contatto con un microrganismo.](#)

Nella prima parte è stato sviscerato il rapporto tra i batteri, le loro caratteristiche antigeniche e la loro capacità invasiva da una parte e i fattori aspecifici e specifici di contrasto dell'uomo dall'altra. In altre parole è stato affrontato il tema dell'**immunità umorale**.

Questa presentazione, invece, si propone di indagare su altri tipi di microrganismi, i virus, ed esaminare il tipo immunità che suscita il loro ingresso (**immunità cellulo-mediata**)

Per avere un'idea completa sarebbe quindi il caso di dare un'occhiata anche all'altra presentazione.

Introduzione

Prima di affrontare l'argomento specifico sarà il caso di fare un breve riferimento ai concetti principali.

Un **antigene** è una struttura riconosciuta estranea dall'organismo umano.

Dettagli maggiori vengono forniti nell'[area di approfondimento](#).

Quando un antigene completo penetra nell'uomo suscita una risposta immunitaria che è una forma di difesa che mette in gioco diversi tipi di cellule e di organi del sistema linfatico.

Gli attori principali sono i **linfociti B e T**.

Introduzione

I **linfociti B** si attivano di preferenza contro antigeni liberi, in genere i batteri e le loro tossine, inducendo una risposta umorale trattata nella prima presentazione.

I **linfociti T** vengono attivati per lo più quando gli antigeni sono legati alle cellule. È il tipico caso di virus (parassiti endocellulari obbligati), microrganismi endogeni di altro tipo, cellule tumorali che non vengono più riconosciute come self, cellule di tessuti o organi trapiantati.

L'immunità sviluppata è cellulo-mediata ed è l'argomento di questa presentazione.

Introduzione

Questo non significa che i linfociti B e T agiscano indipendentemente gli uni dagli altri. Anzi, lavorano quasi sempre in sinergia anche perché spesso condividono gli stessi spazi.

I linfociti T e B maturano rispettivamente nel timo (thyme) e nel midollo osseo (bone marrow) durante lo sviluppo fetale di ogni individuo.

Il loro nome deriva appunto dall'iniziale dell'organo linfoide e del tessuto che ospitano il loro processo di differenziamento.

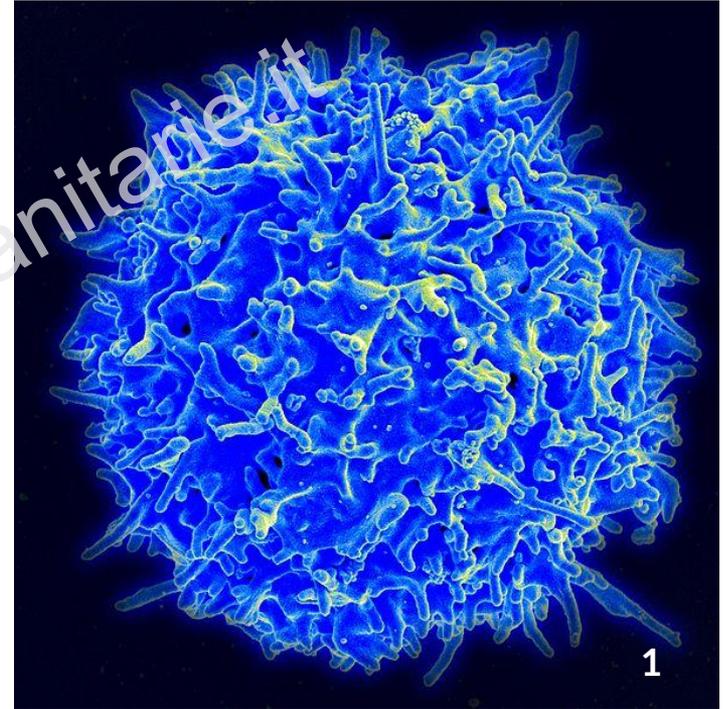
Ma quando sono da considerare maturi?

Quando entrambi sviluppano i loro recettori completi per gli antigeni presentati; i **BCR** per i linfociti B e i **TCR** per i linfociti T. Questi recettori rendono i linfociti capaci di attivarsi quando incontrano l'antigene.

Introduzione

I linfociti T inoltre acquisiscono altre molecole di superficie che li caratterizzano in base alla loro funzionalità. Infatti esistono:

- **i linfociti T-helper** (T_H) che stimolano la attivazione e moltiplicazione dei linfociti B e degli altri tipi di linfociti T
- **i linfociti T-citotossici** (T_C) a funzione effettrice, cioè che svolgono un'azione citolitica diretta
- **i linfociti T-suppressor** (T_S) ad azione regolatrice

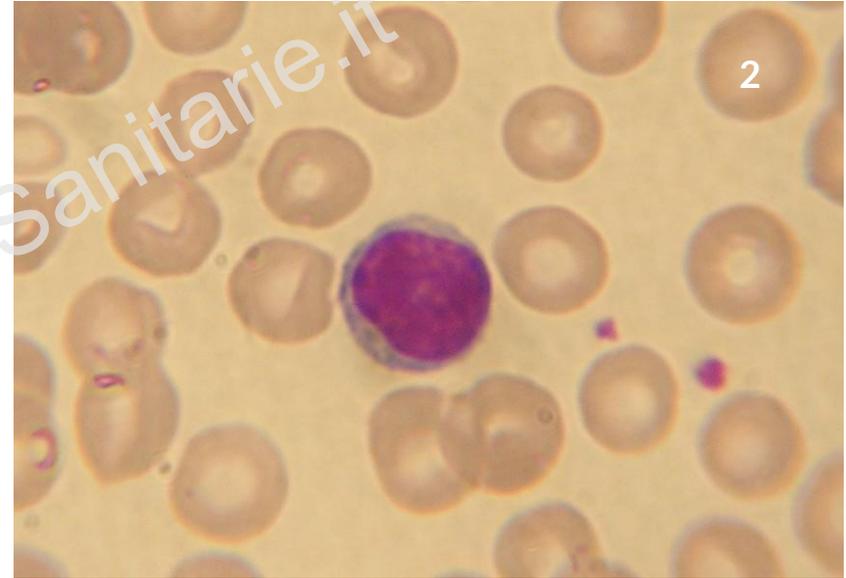


Linfocita T umano

Introduzione

Una volta maturi i linfociti B raggiungono la milza dove subiscono ulteriori differenziazioni e da dove potranno migrare anche verso i centri germinativi dei linfonodi.

I linfociti T come cellule naïve si spostano nei linfonodi, nelle tonsille, nella milza.



Striscio di sangue in cui è ben visibile un linfocita circondato da numerose emazie

Introduzione

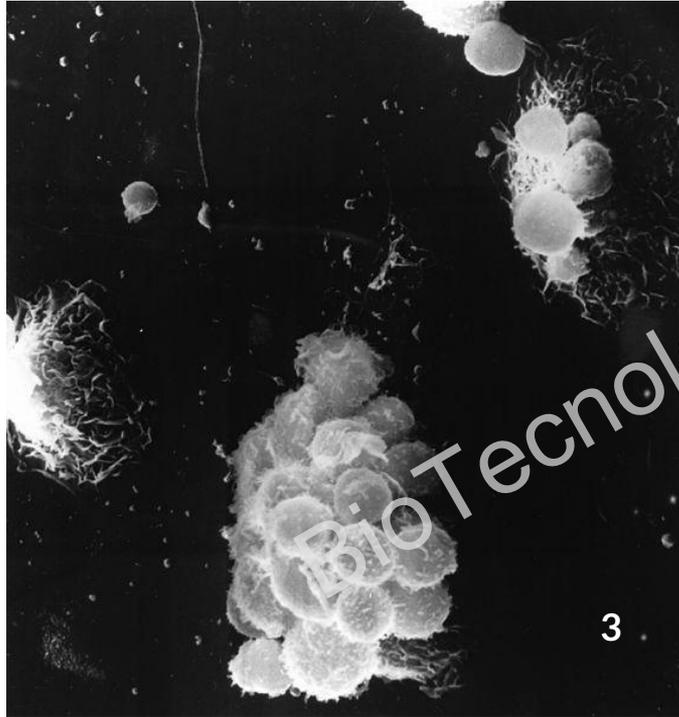
Altre cellule annesse al sistema immunitario che abbiamo già conosciuto nella prima presentazione ma che vedremo ulteriormente in opera contro i virus sono quelle denominate **APC** (Antigen Processing Cells). Sono le cellule destinate a legare sui propri recettori l'antigene, processarlo e presentarlo ai linfociti T.

Ricordiamole:

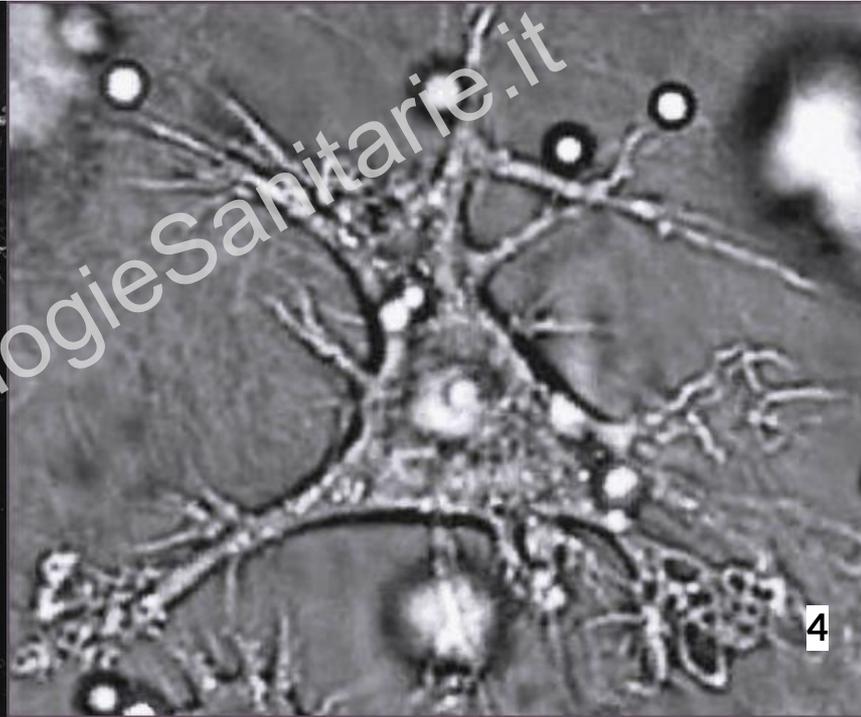
- cellule dendritiche
- macrofagi
- gli stessi linfociti B

Molto spazio è stato dedicato a queste cellule nella prima presentazione.

Introduzione



Macrofagi e linfociti nel sangue



Cellula dendritica

POLIOVIRUS
VS
HOMO SAPIENS

Conosciamo il nostro avversario: Poliovirus

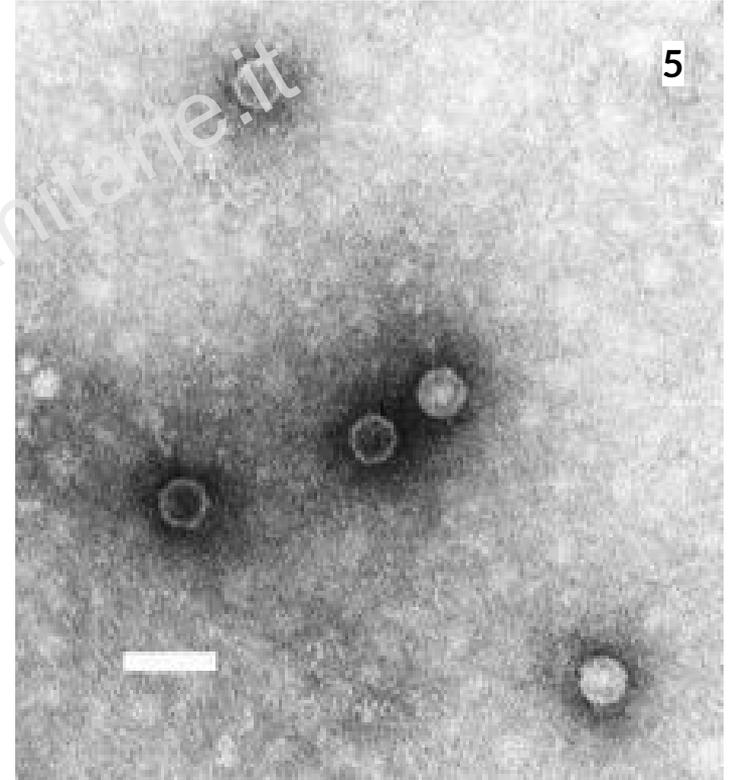
BiotechnologySanitarie.it

Poliovirus

Il **poliovirus** appartiene alla famiglia Picornaviridae; è un virus molto semplice a singola catena positiva di RNA.

Ha un capsidico proteico (dove sono presenti gli antigeni) icosaedrico e le sue dimensioni non superano generalmente i 30 nm.

Il genoma del poliovirus è ben noto fin dal 1981 e consta di 7500 coppie di basi azotate.



Conosciamo il nostro
avversario.
come fa il poliovirus ad
ad evadere il nostro
sistema immunitario?

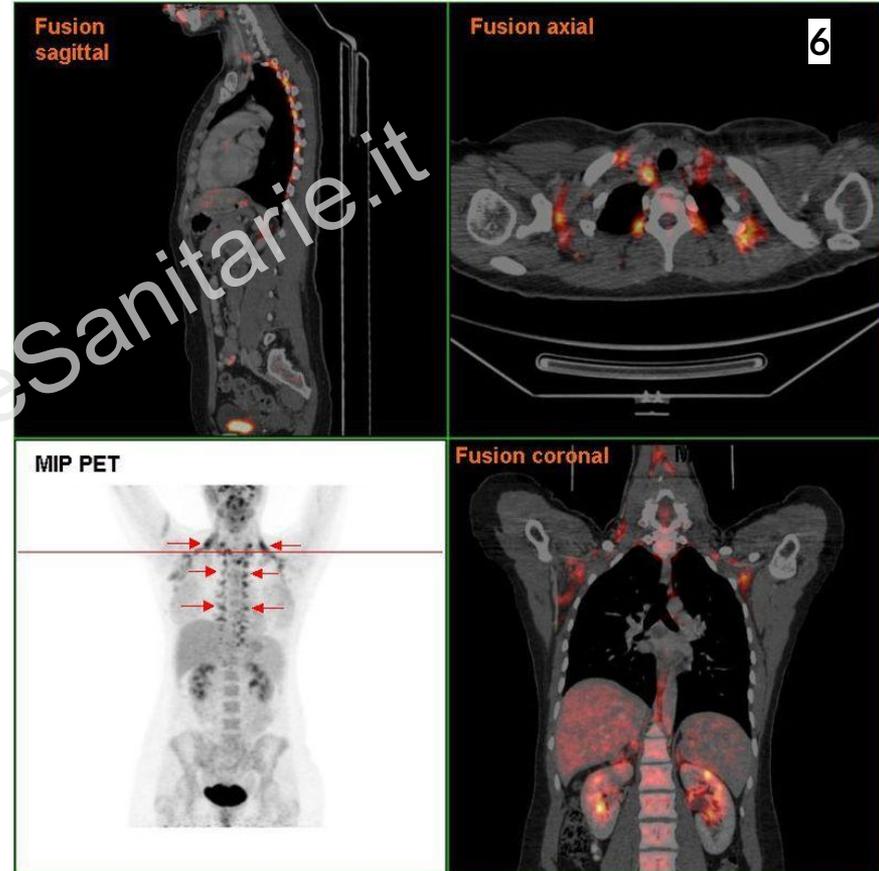
Patogenesi

La dinamica del processo infettivo inizia con la **contaminazione o contagio**: il contatto tra il virus e l'ospite. In questo caso la trasmissione avviene attraverso il circolo oro-fecale.

Il virus viene ingerito e si moltiplica nel tratto intestinale. Quindi il virus è presente nel cibo o nell'acqua contaminati.

Nel 95% l'infezione è asintomatica. Si registra solo una viremia primaria, cioè la presenza del poliovirus nel sangue.

Nel 5% dei casi il virus può diffondersi in altri distretti: il tessuto adiposo bruno (nella foto), il tessuto reticoloendoteliale e i muscoli.



Patogenesi

Nella seconda fase si assiste ad una ulteriore viremia accompagnata da febbre, mal di gola e mal di testa. Ma anche in questo caso l'infezione passa inosservata.

Solo nell'1% dei casi il virus entra nel sistema nervoso centrale e si replica nei motoneuroni del midollo spinale o nella corteccia motoria provocando una paralisi transitoria o permanente e anche la morte quando la paralisi interessa i centri respiratori.

Risulta poco chiaro il perché l'infezione si possa trasformare in queste forme così pericolose.

Nella foto si vede un uomo con atrofia e paralisi della gamba e del piede destro.



Patogenesi

Sulla base di quanto detto c'è da chiedersi come fa il virus ad evadere i nostri sistemi di difesa, soprattutto nel tratto gastroenterico.

1. Innanzi tutto è in grado di superare la barriera acida dello stomaco e di diffondersi attraverso il sistema linfatico a molti altri organi.
2. In secondo luogo la velocità di replicazione del virus è molto più alta del tempo necessario per l'attivazione dell'immunità cellulo-mediata.

Rimangono in gioco però altri mezzi di difesa aspecifici come ad esempio i fagociti tra cui ci sono anche i macrofagi.

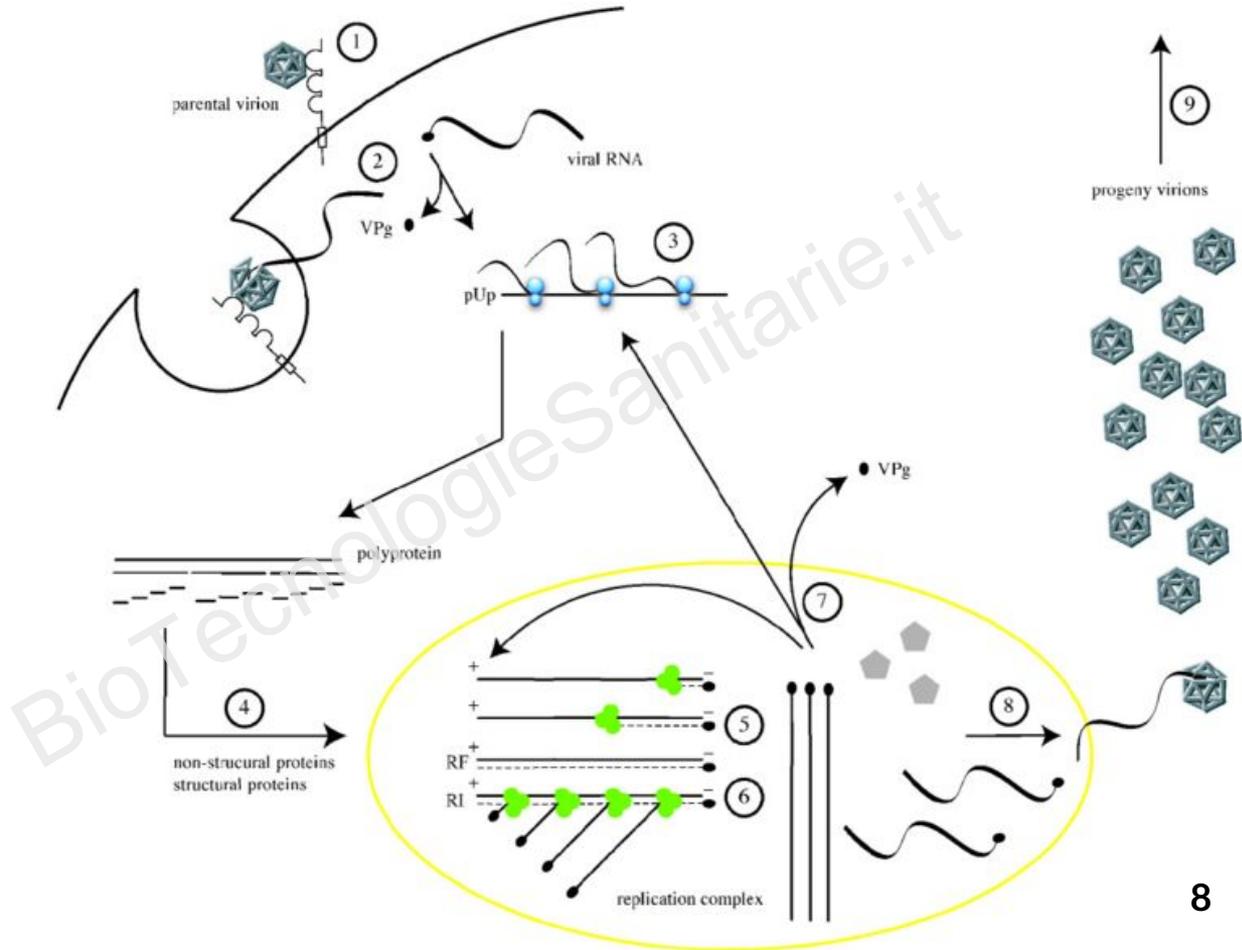
Il ciclo virale

Prima di passare alla nostra risposta immunitaria vale la pena ricordare il ciclo di replicazione del virus all'interno delle cellule bersaglio.

È necessario ricordare che un virus è diverso da un batterio. Necessita di una cellula vivente da sfruttare perché non sopravvive all'esterno. Si definisce infatti “endoparassita cellulare obbligato” e non entra in tutte le cellule: ha i suoi bersagli che riconosce attraverso il meccanismo chiave-serratura interagendo con recettori specifici. Nel caso del poliovirus sono molecole simili alle immunoglobuline, note come CD155. Grazie all'interazione con questo recettore il virus si modifica e viene inglobato nelle cellule dove poi avviene l'uncoating.

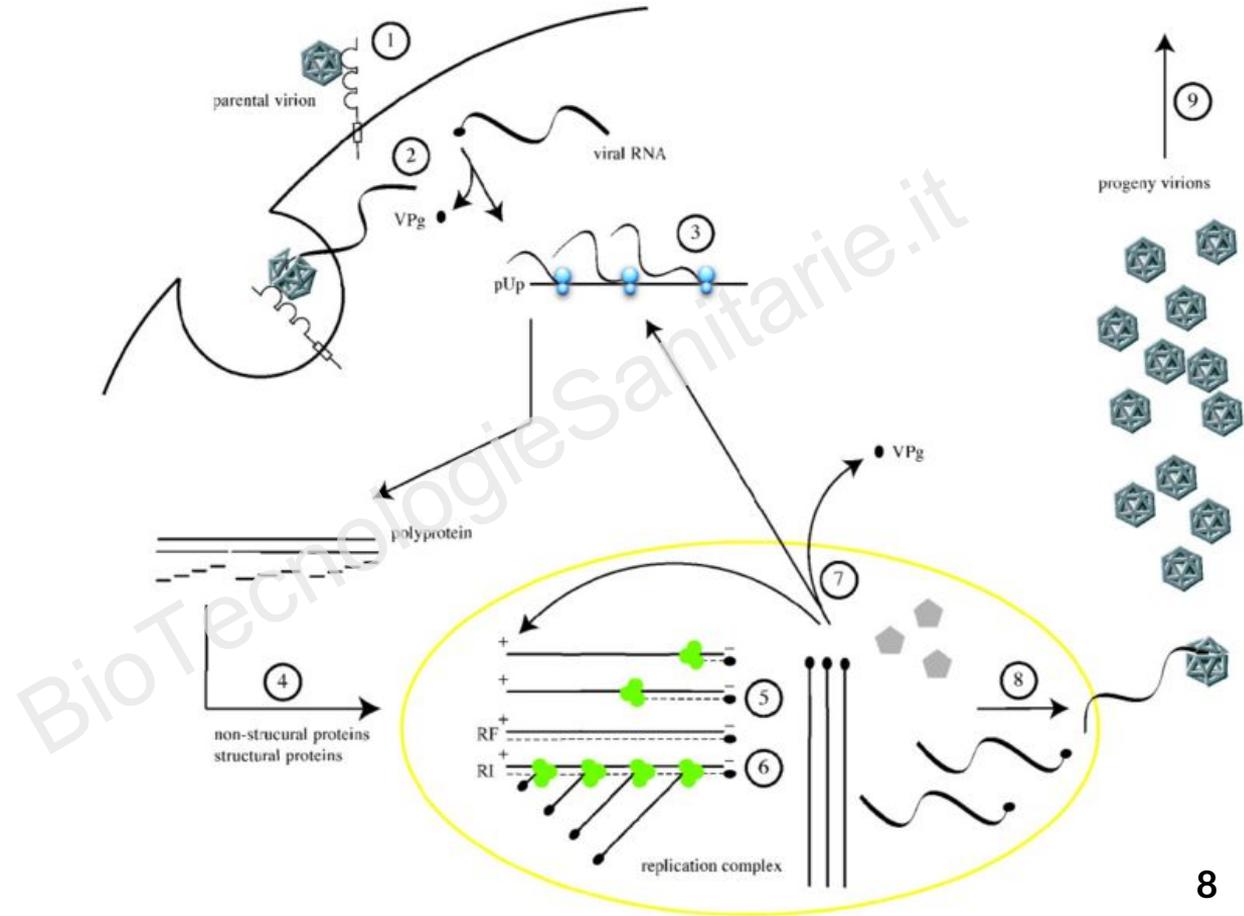
Il ciclo virale

Essendo a filamento positivo, l'RNA virale può subito essere tradotto in un lunghissima proteina virale sfruttando le strutture della cellula ospite. La proteina viene poi divisa in 10 proteine più piccole.



Il ciclo virale

La stessa copia di RNA(+) virale viene replicata in tante copie di RNA (-) che funzionano poi da stampo per altrettante copie di genoma virale. Nuove particelle virali (anche 10.000) vengono assemblate e lasciano la cellula ospite per lisi. Il tutto richiede dalle 4 alle 6 ore.



La nostra reazione: i fattori aspecifici e specifici

Uomo: fattori aspecifici e specifici

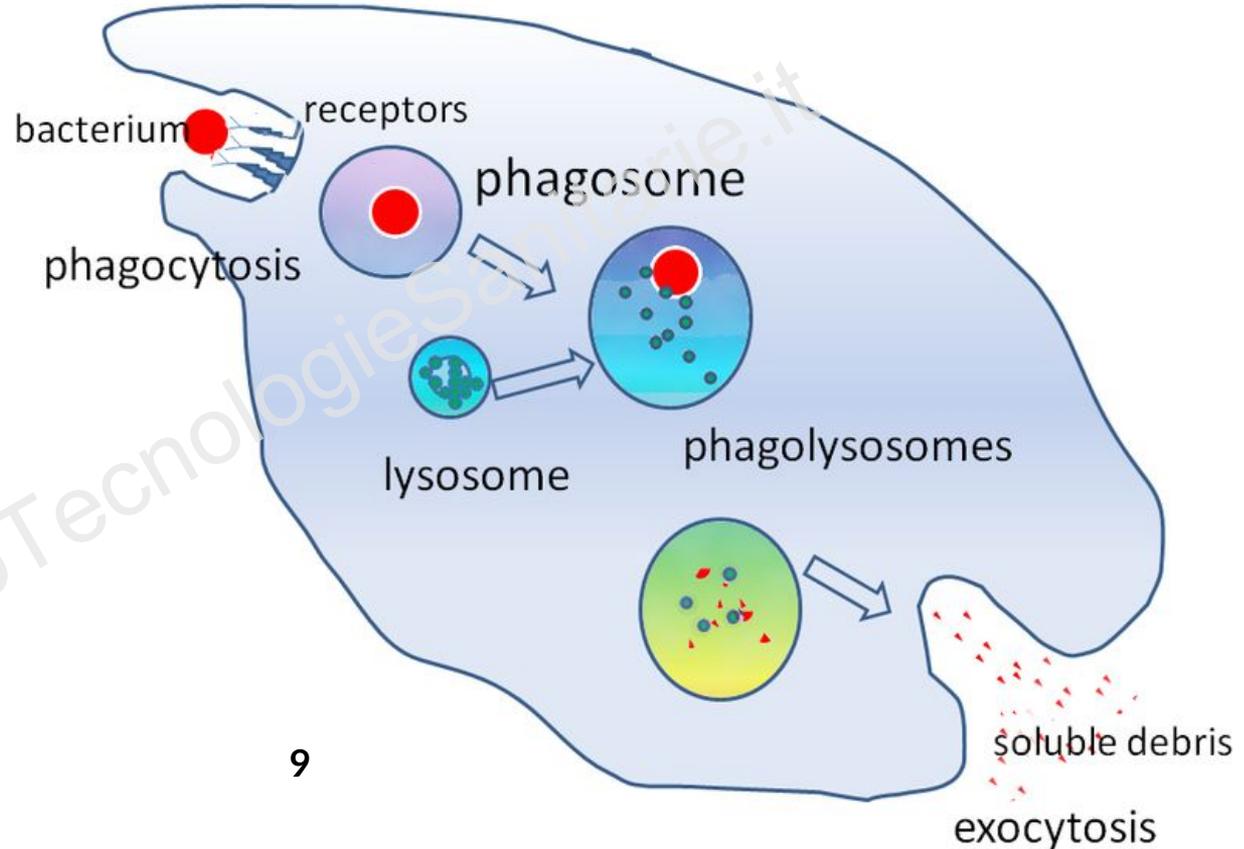
Il virus, come abbiamo visto penetra nel nostro apparato digerente attraverso cibo e bevande contaminate e non viene fermato neanche dall'ambiente acido dello stomaco.

Il virus è diverso da un batterio perché cerca l'interazione con le sue cellule bersaglio che subito dopo lo fagocitano.

Può essere però inglobato anche dai normali fagociti solo che quanto succede dopo è diverso dalla fagocitosi di un batterio.

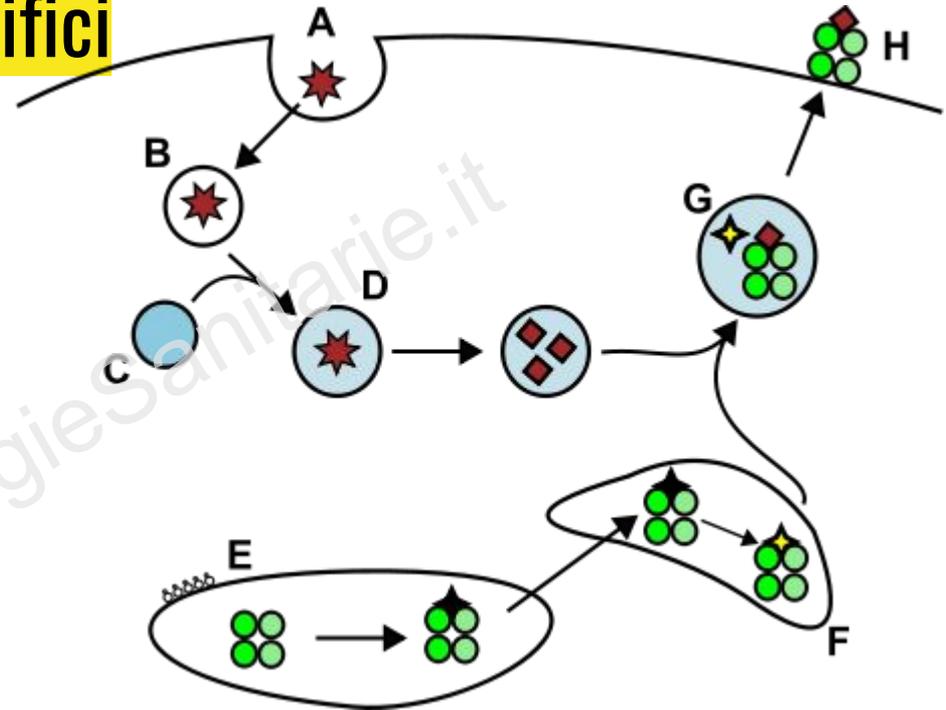
Uomo: fattori aspecifici e specifici

Cominciamo con il ricordare quanto avviene con i batteri. Il disegno illustra il processo di fagocitosi ad iniziare dal legame che si deve stabilire tra i recettori di membrana del fagocita e il batterio stesso. Per proseguire poi con il batterio inglobato nel fagolisosoma e degradato.



Uomo: fattori specifici e specifici

Ricordo però che tra i fagociti ci sono anche le cellule APC che hanno il compito di processare e presentare l'antigene. Quando l'antigene è extracellulare come un batterio succede che i suoi antigeni processati vengono presentati sulla superficie della cellula APC insieme al sistema MHC (complesso maggiore di istocompatibilità) come si può vedere nel disegno. Il fatto è che se l'antigene è un virus il complesso maggiore di istocompatibilità non è lo stesso.



Legenda. A=proteina estranea B=endosoma C=lisosoma D=endolisosoma E=reticolo endoplasmatico F=app. del Golgi G=legame con MHC H=presentazione antigene all'esterno della membrana

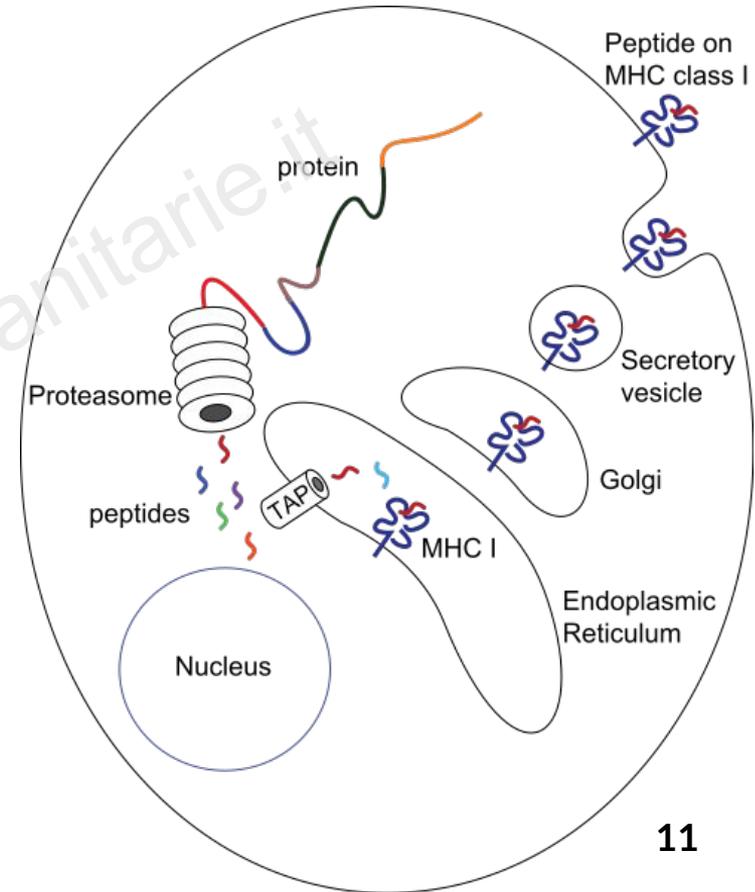
Uomo: fattori specifici e specifici

Ecco cosa succede quando ad attaccare l'organismo umano è un virus.

Le proteine virali vengono degradate non dagli enzimi idrolitici del fagolisosoma ma da una struttura chiamata **proteasoma** che li trasforma in peptidi di 6 - 10 amminoacidi. Situazione completamente diversa nel fagolisosoma in cui le proteine vengono degradate nei singoli amminoacidi.

Quando di mezzo c'è il proteasoma i peptidi vengono presentati sulla superficie della cellula APC dall' MHC di prima classe.

Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) che agisce con i batteri è, invece, di seconda classe.

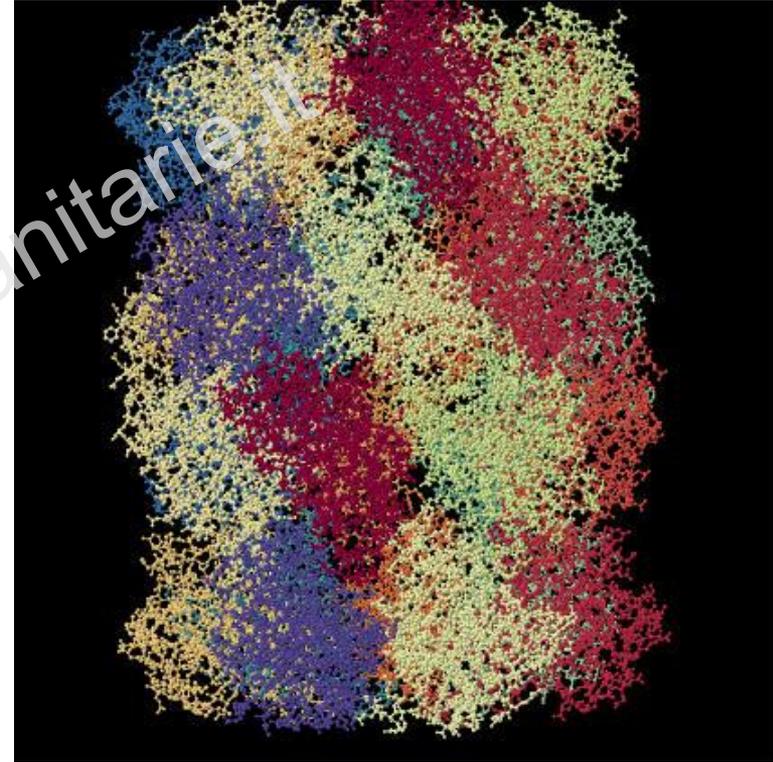


Uomo: fattori specifici e specifici

Ma che cosa è un proteasoma?

È un complesso di proteine presenti sia negli eucarioti che negli archeobatteri e anche in alcuni eubatteri. Ha il compito di demolire le proteine (non solo degli antigeni ma anche le proteine che devono essere sostituite nella cellula stessa).

Sicuramente è diverso dal lisosoma. Sia per i prodotti come è stato già evidenziato sia per la struttura. Il lisosoma è un organello circondato da una membrana. Il proteasoma no.



Uomo: fattori specifici e specifici

Siamo arrivati al momento in cui le cellule del sistema APC presentano il complesso MHC1-peptidi antigenici sulla loro superficie.

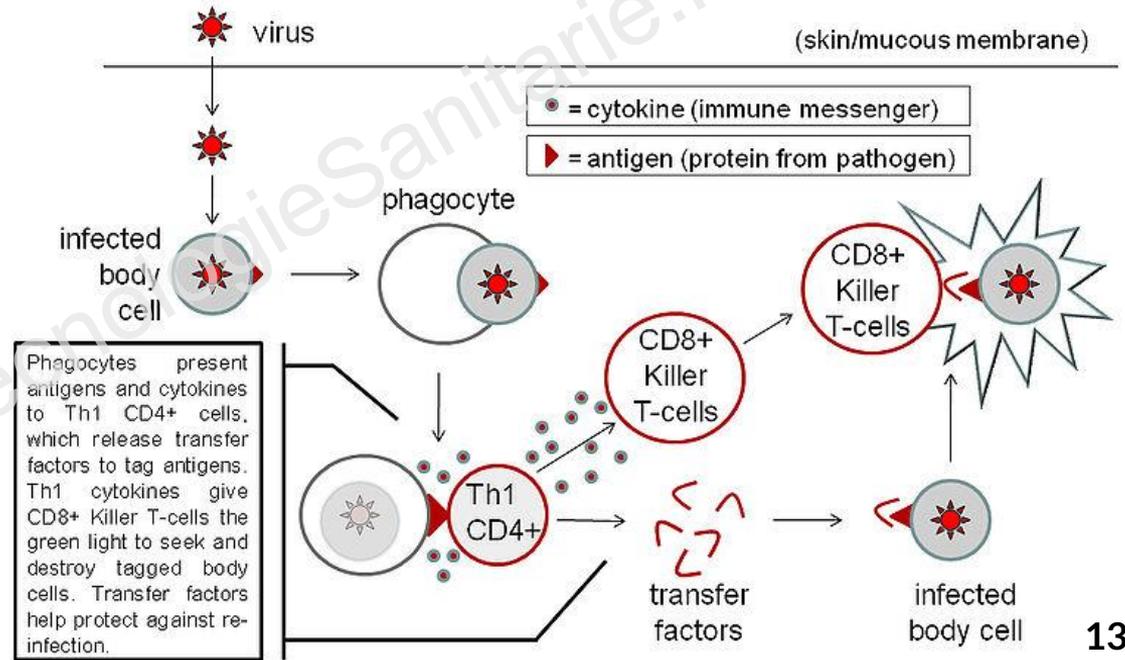
Questi complessi vengono riconosciuti dai recettori presenti sui linfociti T. Ne esistono di tre classi diverse. Alla prima appartengono i linfociti T citotossici (T_C) che provocano la morte per apoptosi delle cellule infettate senza l'intervento di citochine. Nel disegno sono indicati come CD8.

Alla seconda classe appartengono i linfociti TH1 che hanno il compito di attivare i macrofagi e le cellule Natural Killer.

Alla terza classe appartengono i linfociti TH2 che attraverso citochine attivano ad esempio i linfociti B a trasformarsi in plasmacellule.

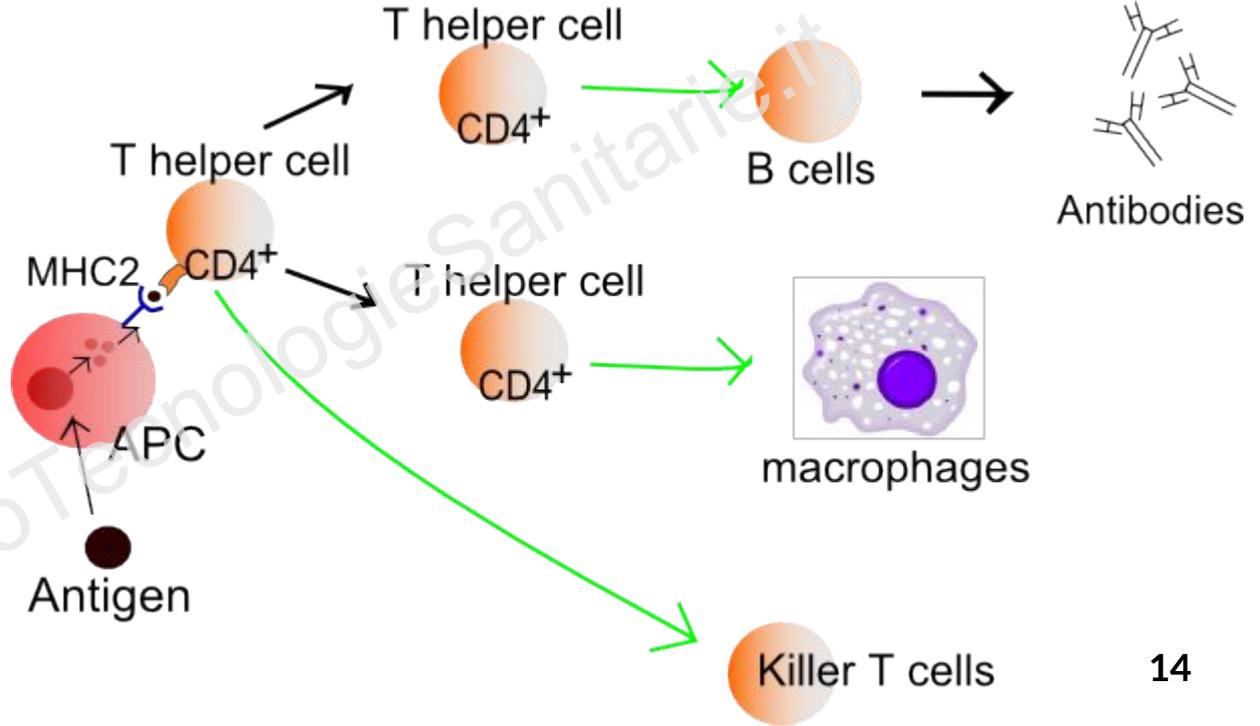
Appare chiaro che non esiste una netta separazione tra immunità umorale e cellulo-mediata

Basic model of cellular-mediated (Th1) immunity with a virus as the pathogen



Uomo: fattori specifici e specifici

PER COMPLETEZZA
RIPORTO LO SCHEMA
CONCLUSIVO DELLA
IMMUNITÀ' UMORALE
DIRETTO VERSO
BATTERI E LORO
TOSSINE MENTRE
L'IMMUNITÀ
CELLULO-MEDIATA
VIENE ATTIVATA
VERSO VIRUS, CELLULE
CANCEROGENE E
BATTERI CHE
SOPRAVVIVONO
ALL'INTERNO DEI
MACROFAGI



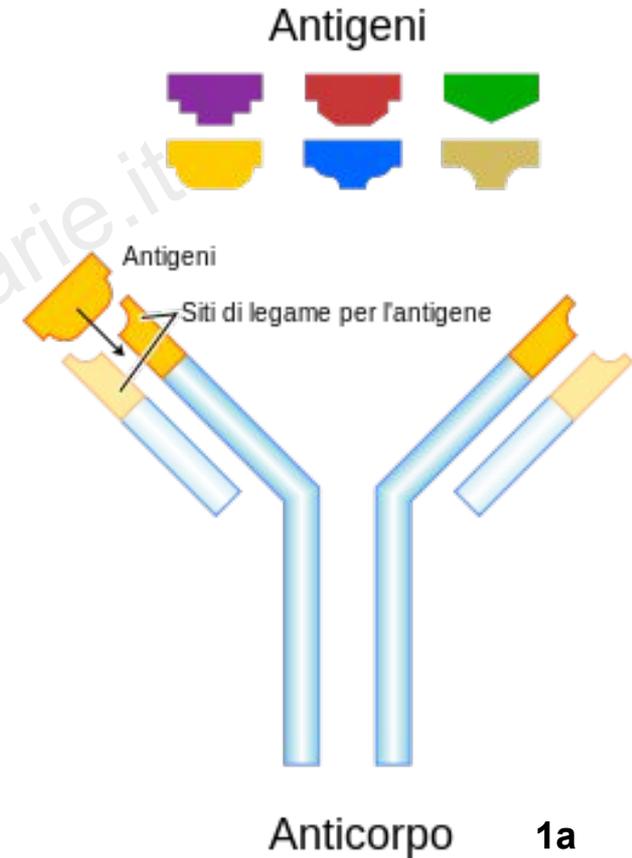
CHE COS'È UN ANTIGENE?

Antigene

Un **antigene** è in genere una sostanza considerata estranea (non self) da un sistema complesso e interattivo di molecole e cellule chiamato sistema immunitario.

Un antigene è completo quando gode di due proprietà:

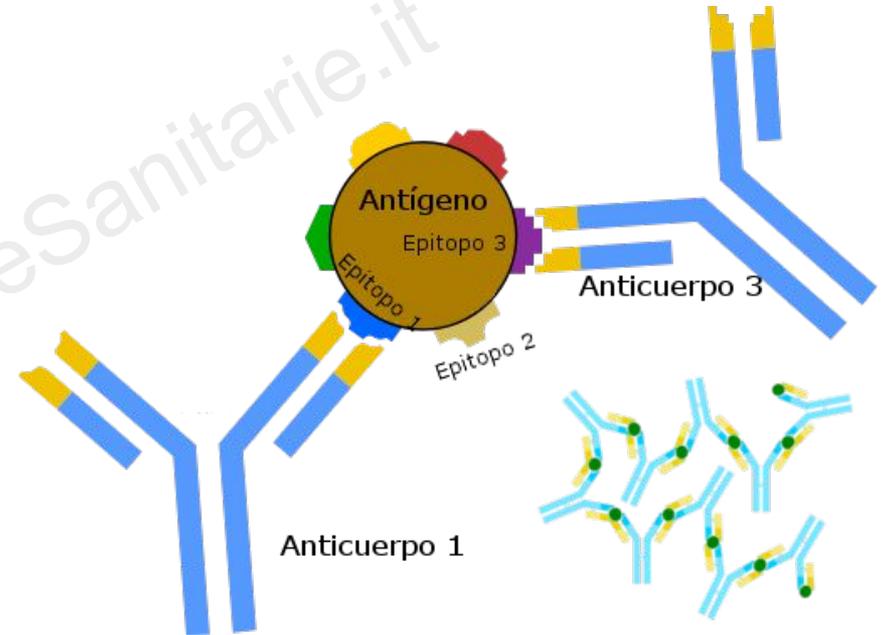
- ★ *è capace di indurre una risposta immunitaria da parte dell'organismo ospite (immunogenicità);*
- ★ *si lega in modo specifico con gli anticorpi o con recettori presenti nelle cellule del sistema APC (Antigen Processing Cell) (antigenicità)*



Antigene

Nel caso in cui gli antigeni siano solo in grado di legarsi a molecole o cellule del sistema immunitario ma non stimolano la risposta immunitaria sono incompleti (*apteni*). Quando si combinano con cellule o macromolecole (carrier) lo diventano.

Altra caratteristica. Non è detto che tutto l'antigene si leghi all'anticorpo. In genere è solo una piccola parte a farlo (*epitopo o determinante antigenico*)



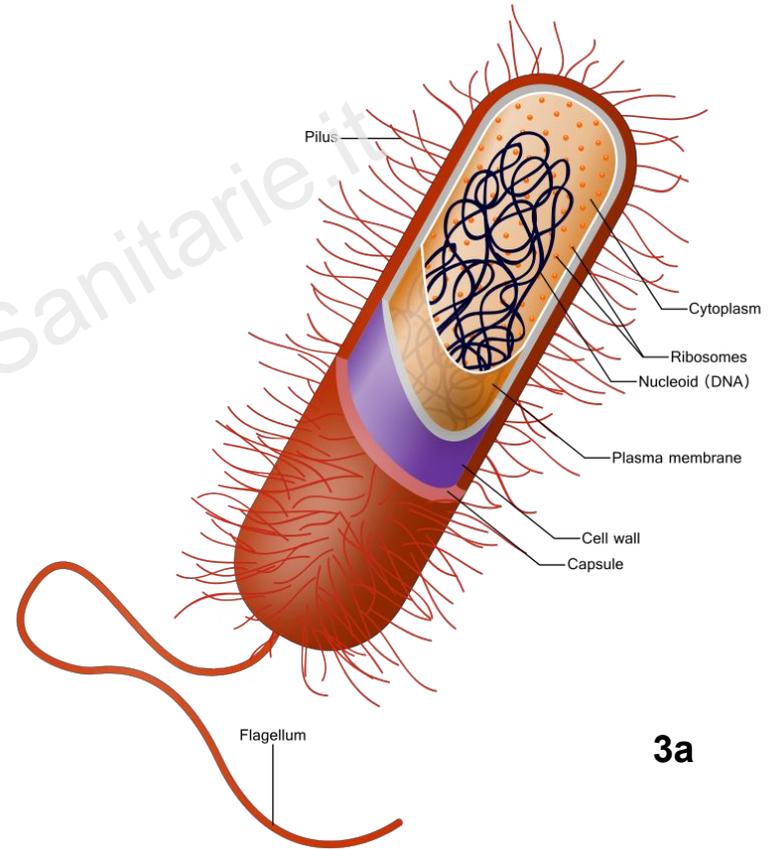
2a

Antigene

La maggioranza degli antigeni è costituita da proteine o polisaccaridi.

Nei batteri li troviamo nelle fimbrie o pili, nei flagelli, nella capsula, nella parete.

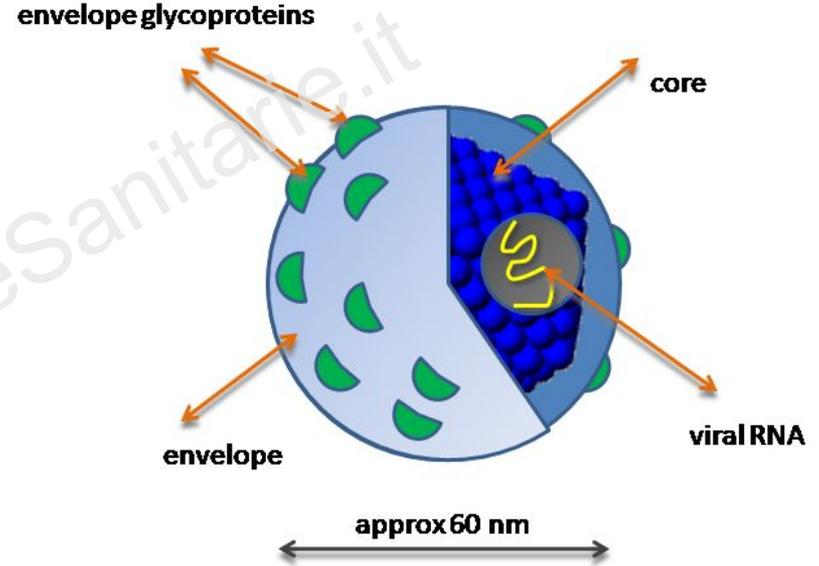
Le stesse tossine sono antigeni anche se le tossine proteiche hanno un potere antigenico maggiore rispetto alle endotossine.

**3a**

Antigene

I **virus** hanno una struttura molto semplice.

La loro attività antigenica è localizzata principalmente nelle proteine del capside e dell'envelope quando è presente. Anche nelle glicoproteine.



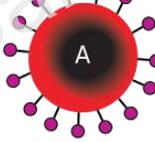
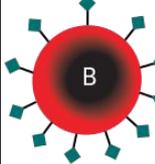
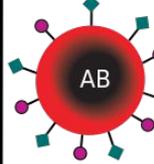
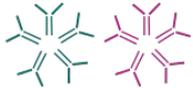
Structure of Hepatitis C Virus

4a

Antigene

Altri antigeni li possiamo trovare sulle membrane di cellule degli organi trapiantati.

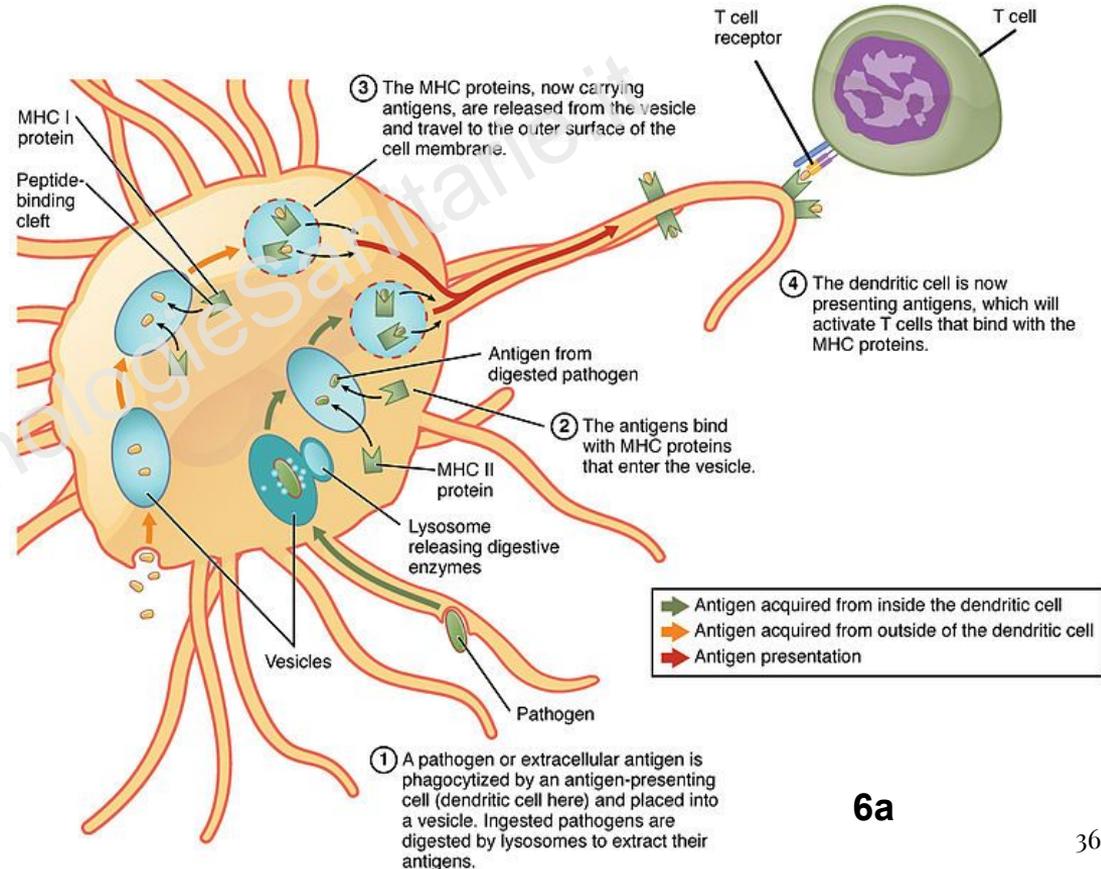
Un altro esempio sono gli antigeni distribuiti sulla superficie dei globuli rossi che determinano i gruppi sanguigni.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	 A e B	Nessuno

5a

Antigene

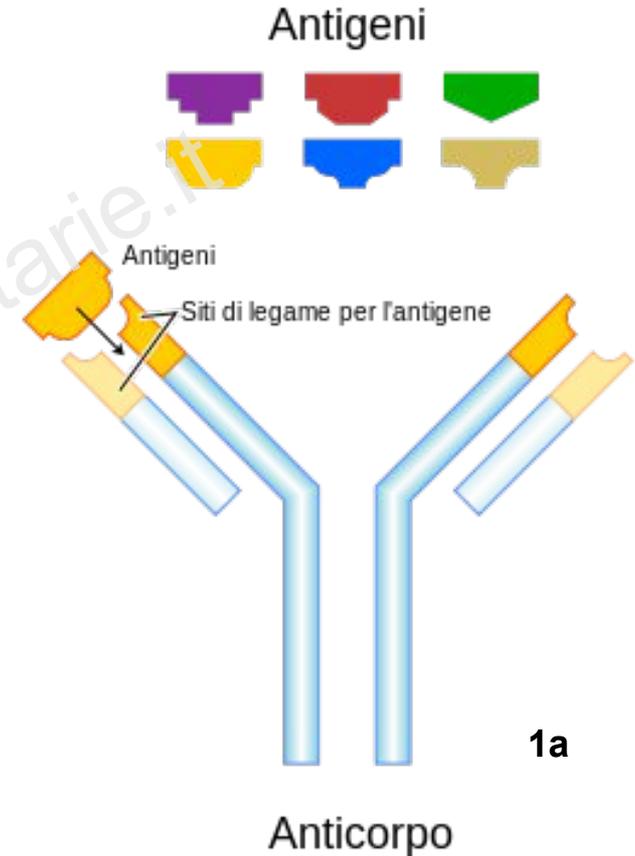
Nel testo è stato citato il **sistema APC**, insieme di cellule adibite alla processazione e presentazione dell'antigene. Tra di esse ci sono: i macrofagi, le cellule dendritiche e i linfociti B. L'immagine mostra come una cellula dendritica processa l'antigene che può penetrarvi con modalità diverse



CHE COS'È UN ANTICORPO?

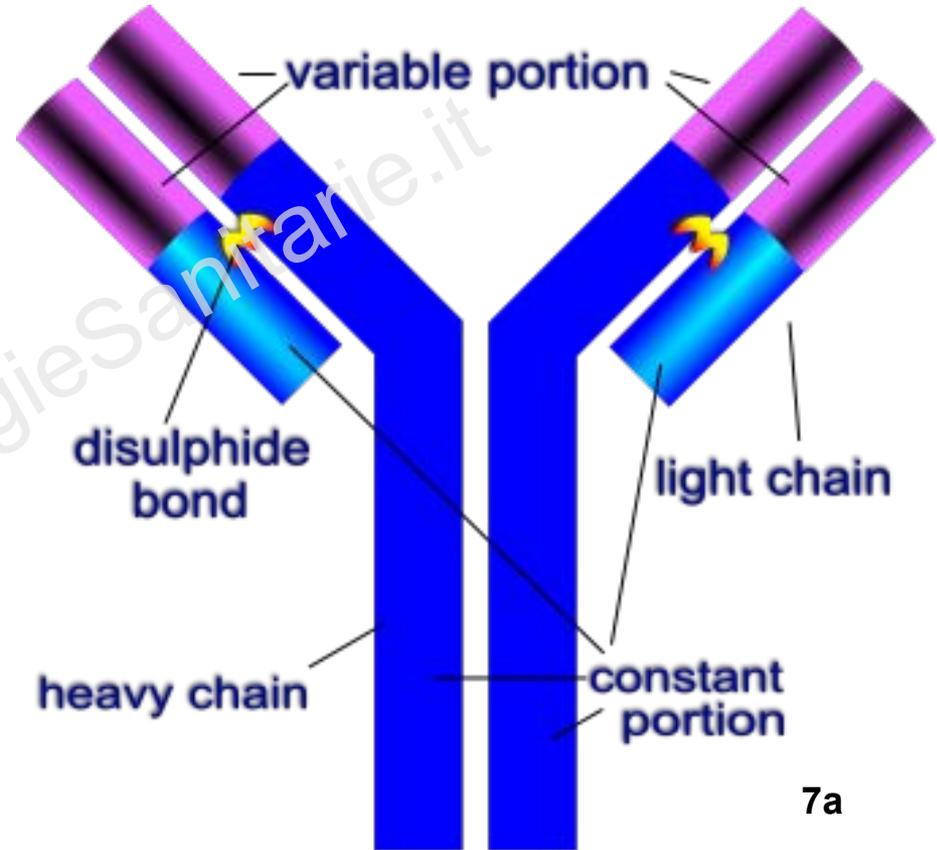
Gli anticorpi

Un **anticorpo** è una *proteina con struttura quaternaria*. Ha una caratteristica forma a y. Gli anticorpi sono prodotti dalla plasmacellule, forme attivate di linfociti B, e hanno il compito di neutralizzare microbi o strutture non-self riconoscendo ogni determinante antigenico e legandolo con un meccanismo chiave-serratura.



Gli anticorpi

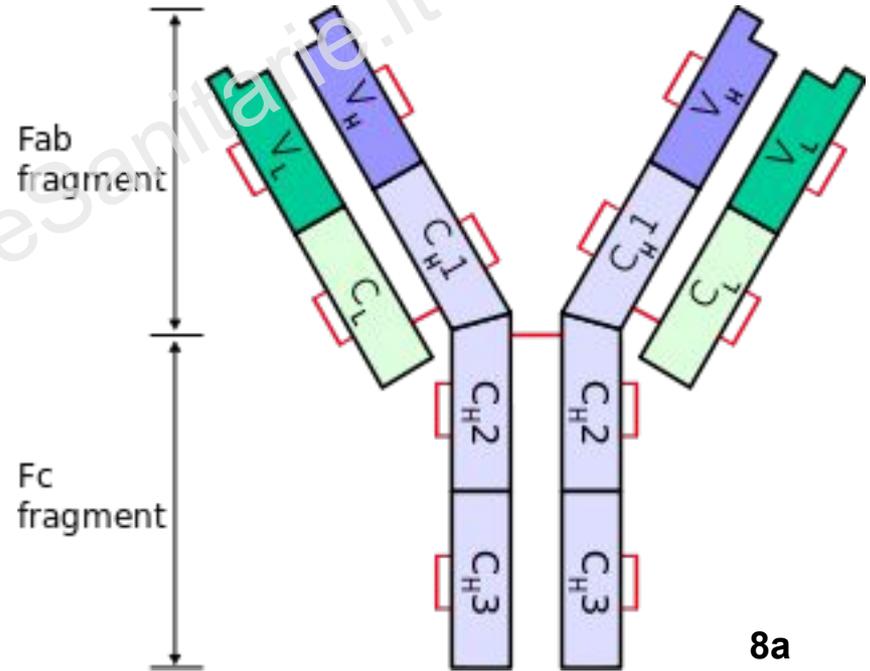
Ogni anticorpo è simmetrico e formato da 4 catene, due leggere e due pesanti. Le catene sono legate tra di loro, covalentemente, da ponti disolfuro la cui posizione è variabile a seconda degli anticorpi.



7a

Gli anticorpi

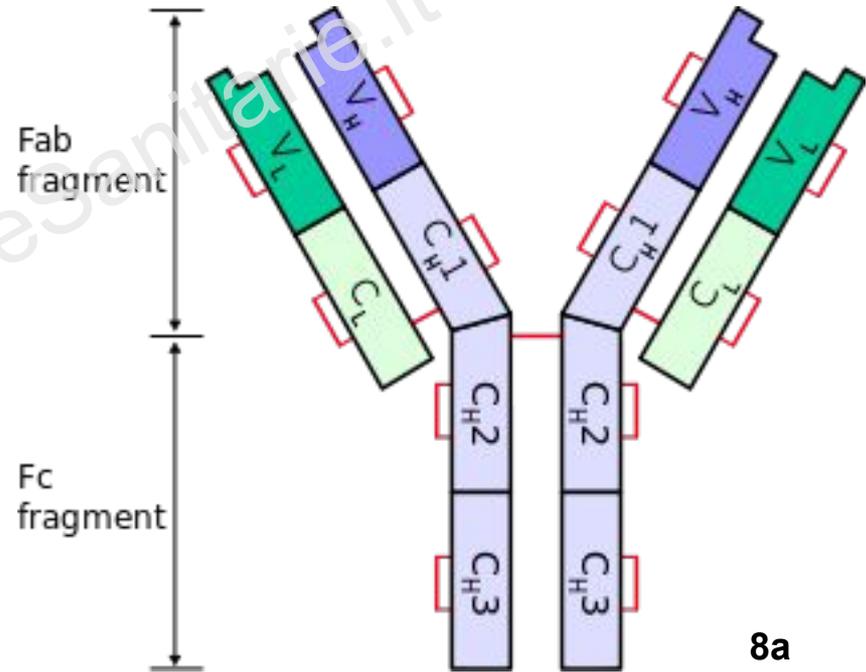
Ogni catena, pesante o leggera che sia, è formata da una regione variabile (V) amminoterminale e da una regione costante (C) carbossiterminale. Le regioni variabili della catena pesante (VH) e della catena leggera (VL) formano il sito di legame per l'antigene.



Gli anticorpi

Le estremità delle catene leggere e pesanti sono anche dette **Fab** (*Fragment antigen binding*).

Mentre le estremità opposte sono dette **Fc** (*Frammento cristallizzabile*) e sono quelle che intervengono nei confronti di reali sistemi effettori.



Gli anticorpi

In questa tabella vengono riassunte le principali caratteristiche delle cinque classi di immunoglobuline.

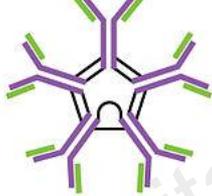
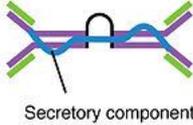
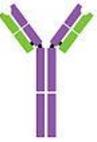
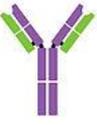
Le **IgM** sono le prime ad essere formate in caso di una infezione e le troviamo solo nel sangue. Sono, insieme, alle **IgD** i recettori di membrana dei linfociti B.

Vengono rapidamente rimpiazzate dalle **IgG**.

Le **IgG** sono presenti nel sangue e negli altri liquidi biologici.

Le **IgA** sono anche dette secretorie e si ritrovano nei secreti delle ghiandole esocrine (latte, saliva, muco, lacrime).

Le **IgE** sono anche dette reagine e sono coinvolte nei processi allergici. Tramite il frammento Fc si legano anche ai mastociti, basofili ed eosinofili inducendo la liberazione di istamina, responsabile dei principali sintomi di allergia.

The Five Immunoglobulin (Ig) Classes					
	IgM pentamer	IgG monomer	Secretory IgA dimer	IgE monomer	IgD monomer
					
Heavy chains	μ	γ	α	ϵ	δ
Number of antigen binding sites	10	2	4	2	2
Molecular weight (Daltons)	900,000	150,000	385,000	200,000	180,000
Percentage of total antibody in serum	6%	80%	13%	0.002%	1%
Crosses placenta	no	yes	no	no	no
Fixes complement	yes	yes	no	no	no
Fc binds to		phagocytes		mast cells and basophils	
Function	Main antibody of primary responses, best at fixing complement; the monomer form of IgM serves as the B cell receptor	Main blood antibody of secondary responses, neutralizes toxins, opsonization	Secreted into mucus, tears, saliva, colostrum	Antibody of allergy and antiparasitic activity	B cell receptor

CHE COSA SONO LE CITOCHINE?

Citochine

Le **citochine** sono molecole proteiche prodotte da varie cellule e secrete nel mezzo circostante le cellule stesse in risposta ad un preciso stimolo. Difficilmente agiscono a distanza e hanno una vita brevissima.

Lo stimolo ha il compito di modificare il comportamento di altre cellule (crescita, differenziamento, morte).

Se è relativo alla stessa cellula che le ha secrete le citochine hanno un effetto autocrino.

Sarà paracrino invece se agiscono su cellule adiacenti.

Citochine

Le citochine prodotte da cellule del sistema immunitario sono chiamate interleuchine.

Riprendendo il passaggio in cui le abbiamo incontrate ...

“Il legame induce la cellula dendritica a produrre citochine IL-1 (interleuchina 1) che a loro volta attivano il linfocita T helper a produrre citochine IL-2. A questo punto i linfociti T-helper si moltiplicano”.

Le interleuchine 1, prodotte dalla cellula dendritica hanno effetto paracrino, mentre le interleuchine-2, prodotte dai linfociti T-helper, hanno effetto autocrino (crescita).

Citochine

Alle citochine, veri e propri messaggeri chimici, appartengono:

- le ematopoietine (tra cui l'eritropoietina - EPO)
- i TNF (tumor necrosis factor)
- le interleuchine (dalla 1 alla 36)
- le chemochine (importante gruppo di molecole di contrasto verso l'HIV)

A queste famiglie si deve aggiungere quella degli interferoni, importanti mezzi di difesa naturale verso i virus.

PHOTO CREDITS (diapositiva 2 - 16)

- 1 By NIAID/NIH - NIAID Flickr's photostream, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18233598>
- 2 By No machine-readable author provided. NicolasGrandjean assumed (based on copyright claims). - No machine-readable source provided. Own work assumed (based on copyright claims)., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=602984>
- 3 By Unknown photographer [Public domain], via Wikimedia Commons
- 4 Di Judith Behnsen, Priyanka Narang, Mike Hasenberg, Frank Gunzer, Ursula Bilitewski, Nina Klippel, Manfred Rohde, Matthias Brock, Axel A. Brakhage, Matthias Gunzer - Source: PLoS Pathogens - <http://pathogens.plosjournals.org/per!serv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.ppat.0030013>, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2327334>
- 5 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=211466>
- 6 By Hg6996 - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12120275>

PHOTO CREDITS (diapositiva 17 - 24)

- 7** By Photo Credit:Content Providers(s): CDC/NIP/ Barbara Rice - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #134.Note: Not all PHIL images are public domain; be sure to check copyright status and credit authors and content providers.English | Slovenščina | +/–<http://www.vaccineinformation.org/polio/photos.aspx><http://www.vaccineinformation.org/photos/poliac003.jpg><http://www.vaccineinformation.org/photos/poliac003a.jpg><http://www.vaccineinformation.org/photos/poliac003b.jpg>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1650090>
- 8** By Nidia H De Jesus (image and caption) - De Jesus NH (2007). "Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis". *Virol. J.* 4: 70. DOI:10.1186/1743-422X-4-70. PMID 17623069., CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2817702>
- 9** GrahamColm at English Wikipedia [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons

PHOTO CREDITS diapositiva (25 - 29)

10 By pl.wiki: Masurcommons: Masurirc: [1] - Own work, CC BY 2.5,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1641844>

11 By Scray - Own work, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6251017>

12 Autor: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> -
<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3KRD>, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26775529>

13 By AaronMatthewWhite [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or
GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons -
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ATransferFactors.jpg>

14 By Mikael Häggström. When using this image in external works, it may be cited as: Häggström, Mikael (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 2002-4436. Public Domain. or By Mikael Häggström, used with permission. - Image: Lymphocyte_activation.png, Public Domain,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3469319>

PHOTO CREDITS: antigene e anticorpo

- 1a GFDL con disclaimer, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=4096152>
- 2a By Alejandro Porto [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via Wikimedia Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AEpitopos2.png>
- 3a By This vector image is completely made by Ali Zifan - Own work; used information from Biology 10e Textbook (chapter 4, Pg: 63) by: Peter Raven, Kenneth Mason, Jonathan Losos, Susan Singer · McGraw-Hill Education., CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44194140>
- 4a GrahamColm at English Wikipedia [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons
- 5a Di ABO_blood_type.svg: InvictaHOGderivative work: CristianCantoro (talk) - ABO_blood_type.svg, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6211930>
- 6a By OpenStax College [CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3A2216_Antigen_Processing_and_Presentation.jpg
- 7a By DigitalShuttermonkey - Recreated jpg originally uploaded by Muntasir Alam, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4662075>
- 8a By Original uploader was Yohan at fr.wikipedia, translated to English and converted to .svg by Sbmehta - based on a .png image here, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2656152>
- 9a Автор: OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013., CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30148339>