

Argomento della lezione

**CITOCHINE  
DELL'IMMUNITÀ INNATA**

I parte

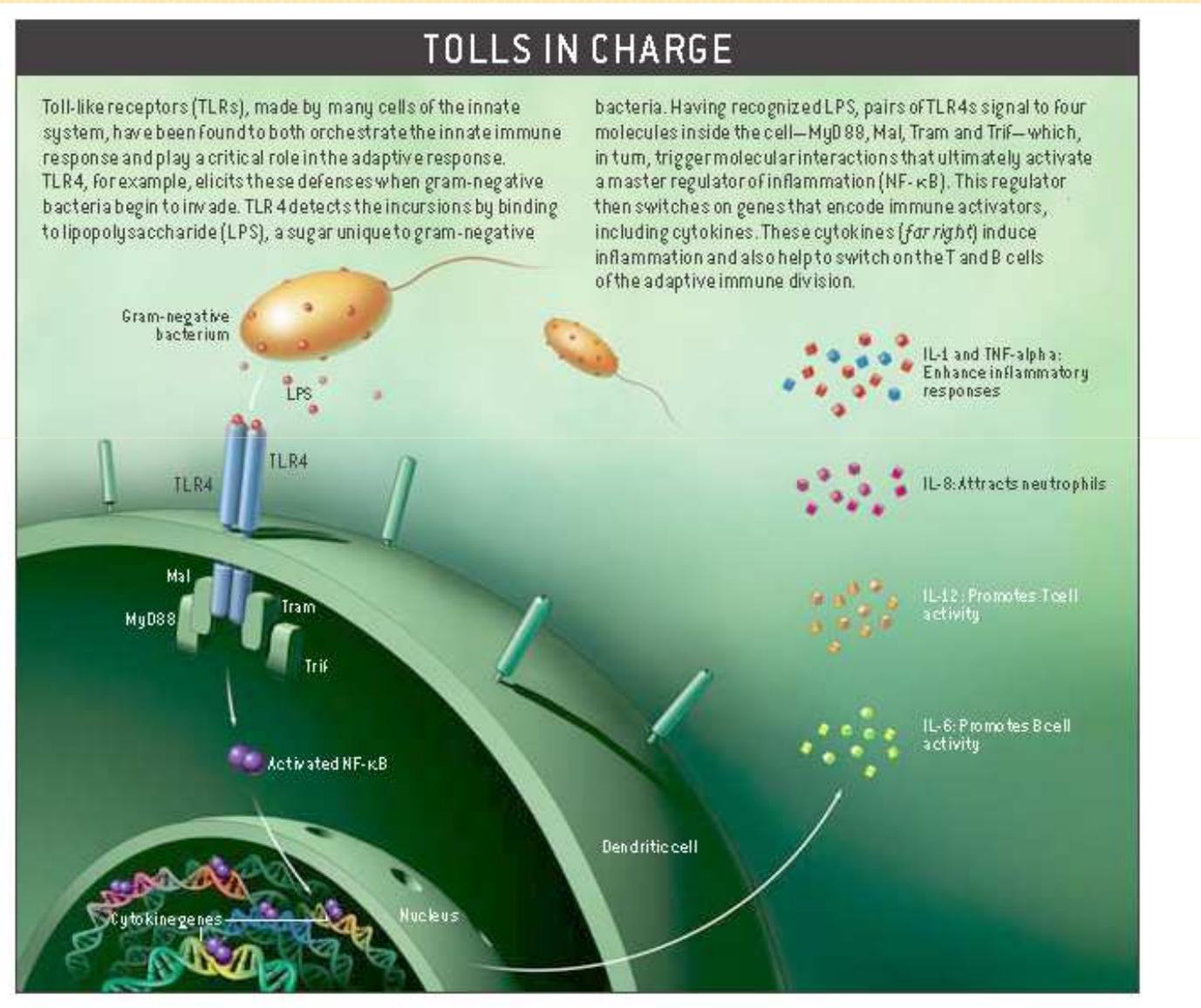
Le citochine dell'immunità innata sono prodotte nelle fasi precoci delle risposte immuni nei confronti dei microrganismi e di altri antigeni, e quindi durante le prime fasi dell'infiammazione ed hanno la funzione di:

- regolare ed attivare le diverse funzione dell'immunità innata
- attivare la risposta acquisita

# Infiammazione

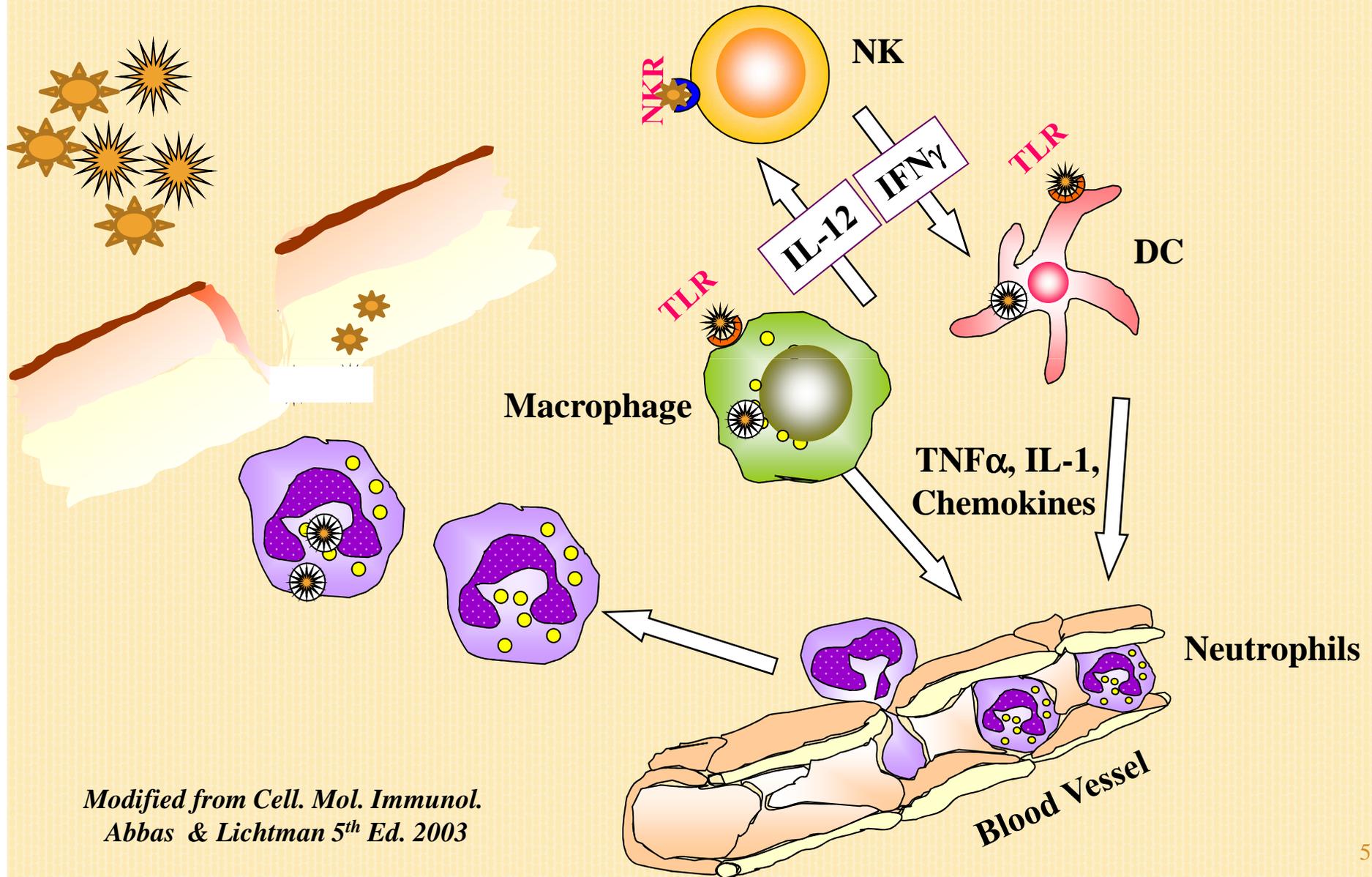
**E' una complessa reazione del sistema immunitario innato, che induce la migrazione dei leucociti e delle proteine plasmatiche nei focolai d'infezione. La sua funzione primaria è protettiva, in quanto innesca la risposta immunitaria innata e contribuisce al controllo dell'infezione. In alcuni casi può causare dei danni ai tessuti ed indurre una patologia.**

## La risposta infiammatoria è innescata dai PRR e in particolare dai Toll-like receptors



# Cytokines/Chemokines Involved in Innate Immunity

Microbes



Modified from *Cell. Mol. Immunol.*  
Abbas & Lichtman 5<sup>th</sup> Ed. 2003

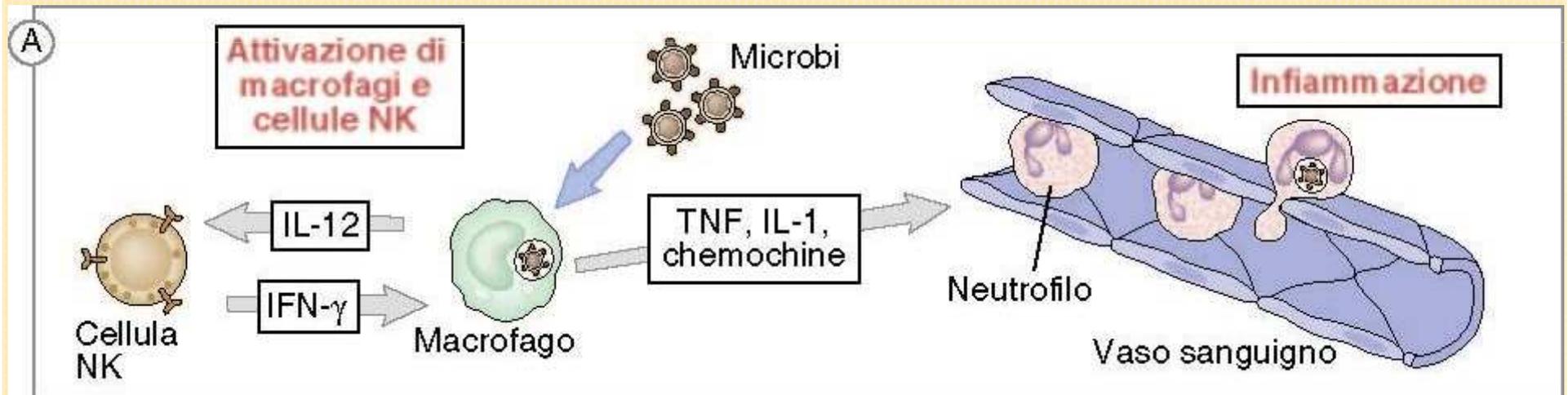
# Citochine dell'immunità innata

Cytokine	Size (kD)	Principal cell source	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	17 kD; 51 kD homotrimer	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	17 kD mature form; 33 kD precursors	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins
Chemokines (see Table 12-4)	8–12 kD	Macrophages, endothelial cells, T cells, fibroblasts, platelets	Leukocytes: chemotaxis, activation; migration into tissues
Interleukin-12 (IL-12)	Heterodimer of 35 kD + 40 kD subunits	Macrophages, dendritic cells	T cells: T <sub>H</sub> 1 differentiation NK cells and T cells: IFN-g synthesis, increased cytotoxic activity
Type I IFNs (IFN-a, IFN-b)	IFN-a: 15–21 kD IFN-b: 20–25 kD	IFN-a: macrophages IFN-b: fibroblasts	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interleukin-10 (IL-10)	Homodimer of 34–40 kD; 18 kD subunits	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	Macrophages, dendritic cells: inhibition of IL-12 production and expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	19–26 kD	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	13 kD	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation (memory CD8 <sup>+</sup> cells)
Interleukin-18 (IL-18)	17 kD	Macrophages	NK cells and T cells: IFN-g synthesis
Interleukin-23 (IL-23)	Heterodimer of unique 19 kD subunit and 40 kD subunit of IL-12	Macrophages and dendritic cells	T cells: maintenance of IL-17 producing T cells
Interleukin-27 (IL-27)	Heterodimer of 28 kD and 13 kD subunits	Macrophages and dendritic cells	T cells: inhibition of T <sub>H</sub> 1 cells; role in T <sub>H</sub> 1 differentiation? NK cells: IFN-g synthesis

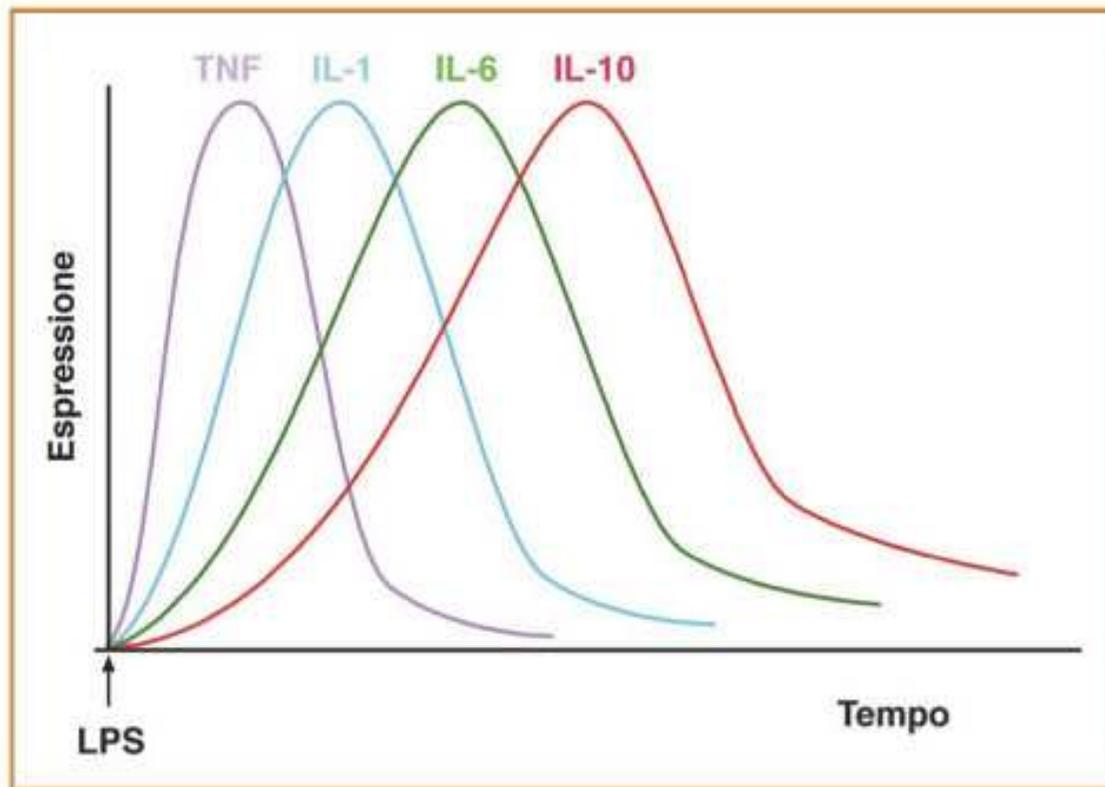
Abbreviations: IFN, interferon; kD, kilodalton; MHC, major histocompatibility complex; NK, natural killer.

Le prime citochine che vengono prodotte sono:

- TNF- $\alpha$ ;
  - IL-1
  - IL-6
- } **Triade infiammatoria**
- chemochine



## Cinetica di produzione delle citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) in risposta ad uno stimolo “modello” (LPS)



**N.B.: IL-10 è una citochina anti-infiammatoria**

## Fattore di Necrosi Tumorale- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Il TNF-alfa è il principale mediatore della risposta infiammatoria acuta nei confronti dei batteri gram-negativi (LPS) e di altri microrganismi patogeni. In alcuni casi è responsabile delle complicanze sistemiche che si possono verificare in un processo infiammatorio (shock settico)

## Fattore di Necrosi Tumorale- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

E' prodotto dai fagociti mononucleati, e cellule endoteliali ecc.

Le principali funzioni biologiche del TNF-  $\alpha$  consistono:

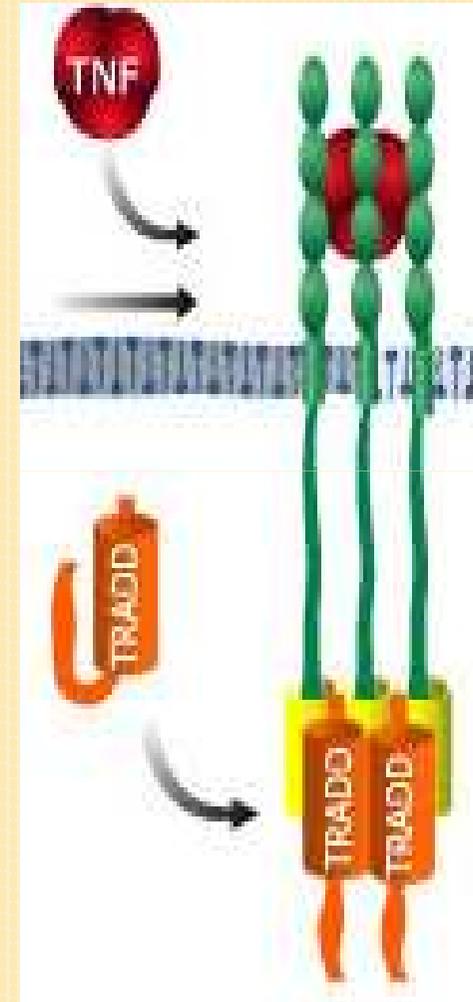
1. nel favorire il reclutamento dei neutrofili e dei monociti nei focolai d'infezione, inducendo l'espressione delle molecole d'adesione (selectine e i ligandi delle integrine) sulle cellule endoteliali
2. nel stimolare la produzione di IL-1, IL-6 e chemochine
3. nell'attivare le funzioni microbicide dei neutrofili e macrofagi
4. nell'indurre la febbre (pirogeno endogeno)
5. nell'aumentare da parte degli epatociti la sintesi delle proteine della fase acuta (proteina amiloide serica, fibrinogeno)
6. nell'indurre la cachessia (danno al tessuto muscolare ed adiposo)
7. nel causare trombosi intravascolare
8. nell'inibire la clonazione delle cellule staminali del midollo osseo

# Recettori

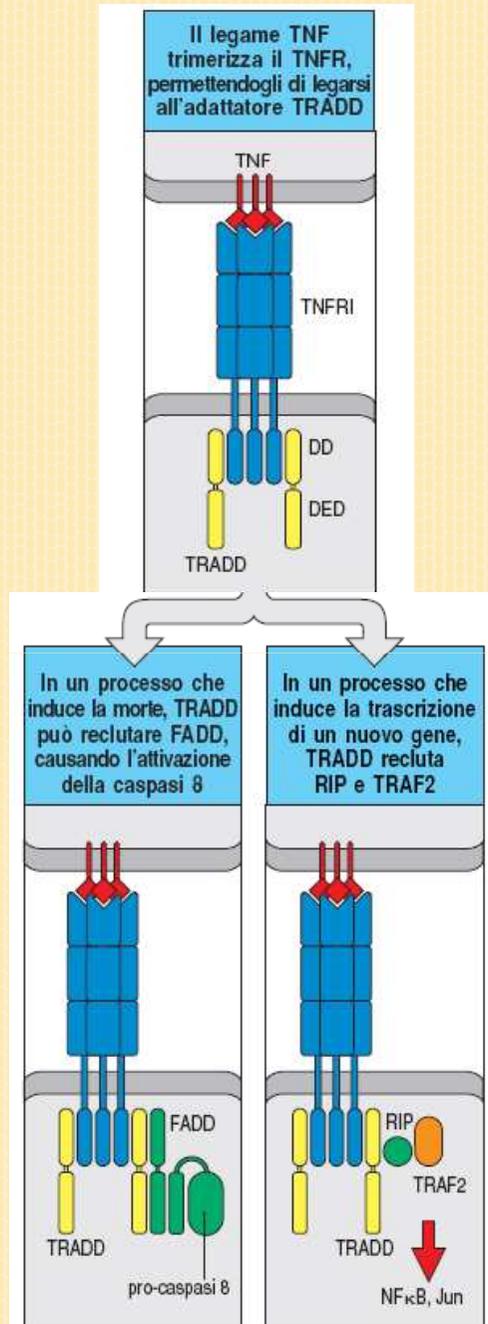
Vi sono due distinti recettori per il TNF:

- ❖ Recettore di tipo I (TNF-RI)
- ❖ Recettore di tipo II (TNF-RII)

Entrambi i recettori sono espressi sulla membrana di molte cellule

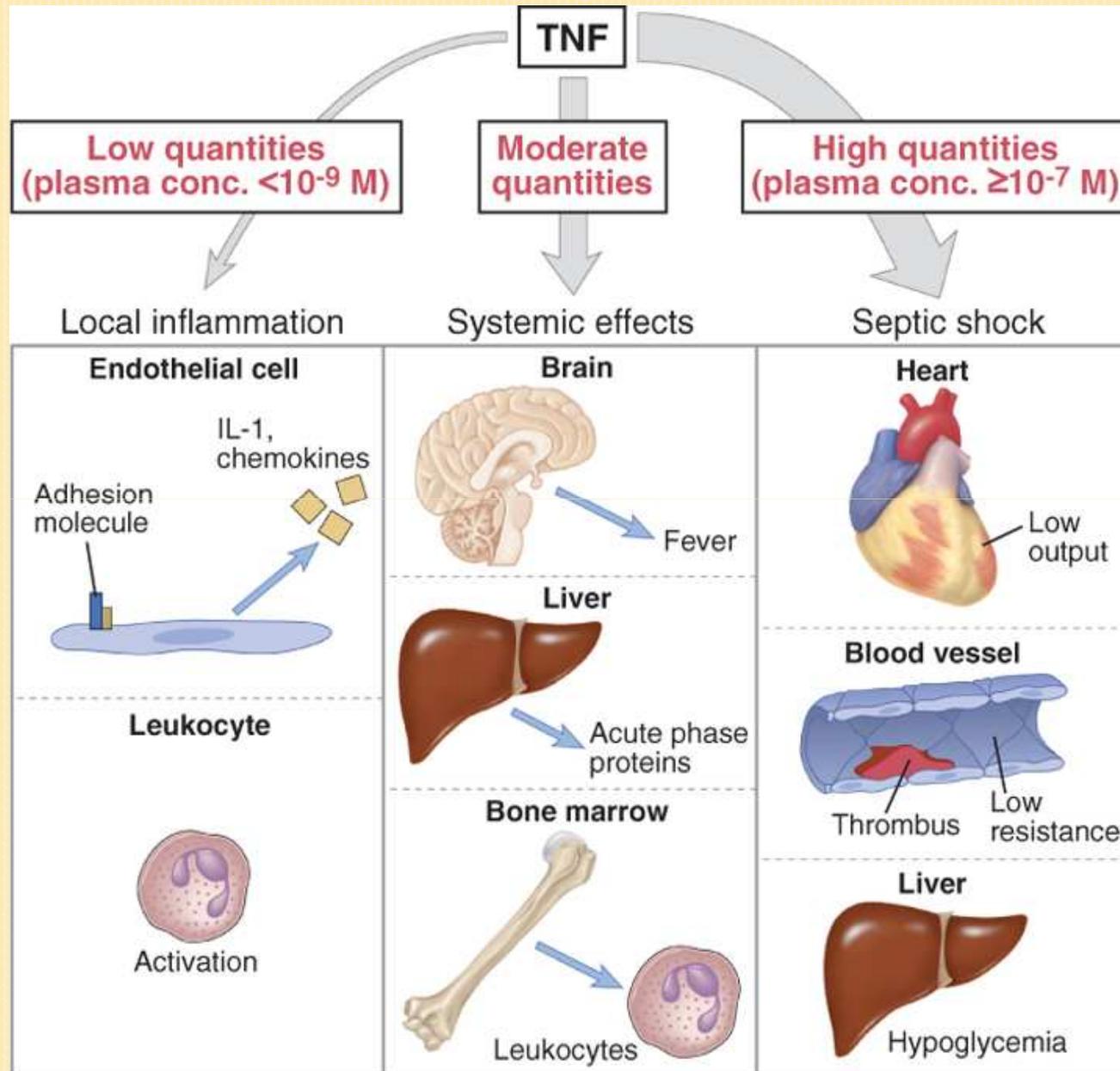


# Trasmissione del segnale del recettori del TNF

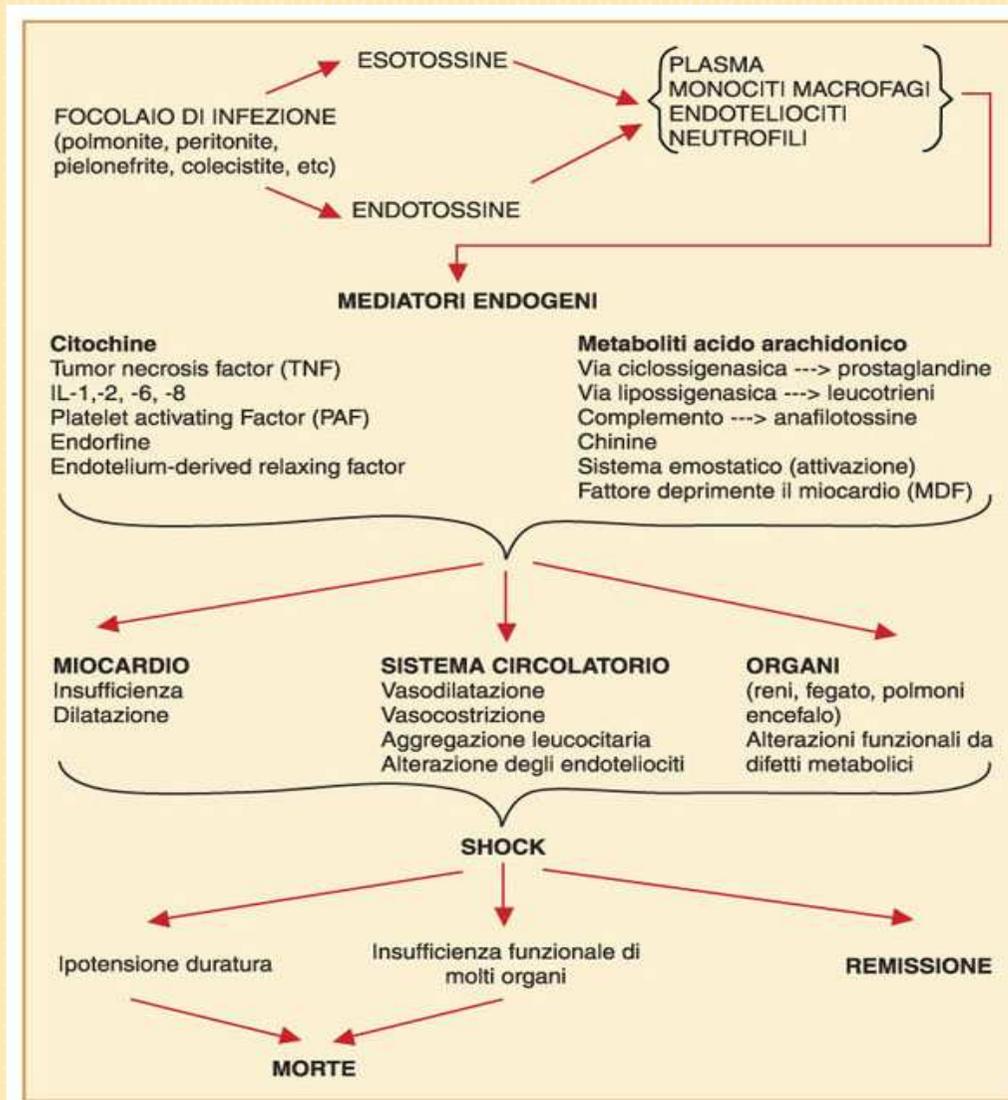


RIP (serina/treonina chinasi) e TRAF (Fattore associato al recettore TNF) attivano le IKK che sono le chinasi classiche d'attivazione del fattore NF-κB

# Attività biologiche del TNF- $\alpha$



## Eventi patogenetici sequenziali nello shock settico



## Interleuchina-1 (IL-1)

La funzione dell'IL-1, come per il TNF, consiste nel mediare la risposta infiammatoria in seguito ad un'infezione o ad altri stimoli flogistici.

E' prodotta dai fagociti monucleati attivati.

Esistono due forme (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) con un'omologia del 30%.

E' l'unica citochina con un inibitore naturale (IL-1Ra)

Agisce, stimolando:

- L'infiammazione locale
- L'espressione delle molecole d'adesione
- Il rilascio delle chemochine
- La proliferazione dei linfociti T CD4<sup>+</sup> e delle cellule B

## **INTERLEUCHINA-6 (IL-6)**

**L'interleuchina-6 (IL-6) è il prototipo della citochina pleiotropica; ha un ruolo importante nella risposta di fase acuta, in quella immunitaria e nell'emopoiesi. E' prodotta da varie cellule, come linfociti T e B, monociti/macrofagi, fibroblasti, epatociti, astrociti, cellule vascolari endoteliali e molte cellule cancerose. Molte delle sue attività biologiche sono sovrapponibili a quelle del TNF- $\alpha$  e dell'IL-1 (insieme formano la triade infiammatoria).**

### **Attività biologiche dell'IL-6**

***Induce la febbre***

***Induce la sintesi del fibrinogeno negli epatociti***

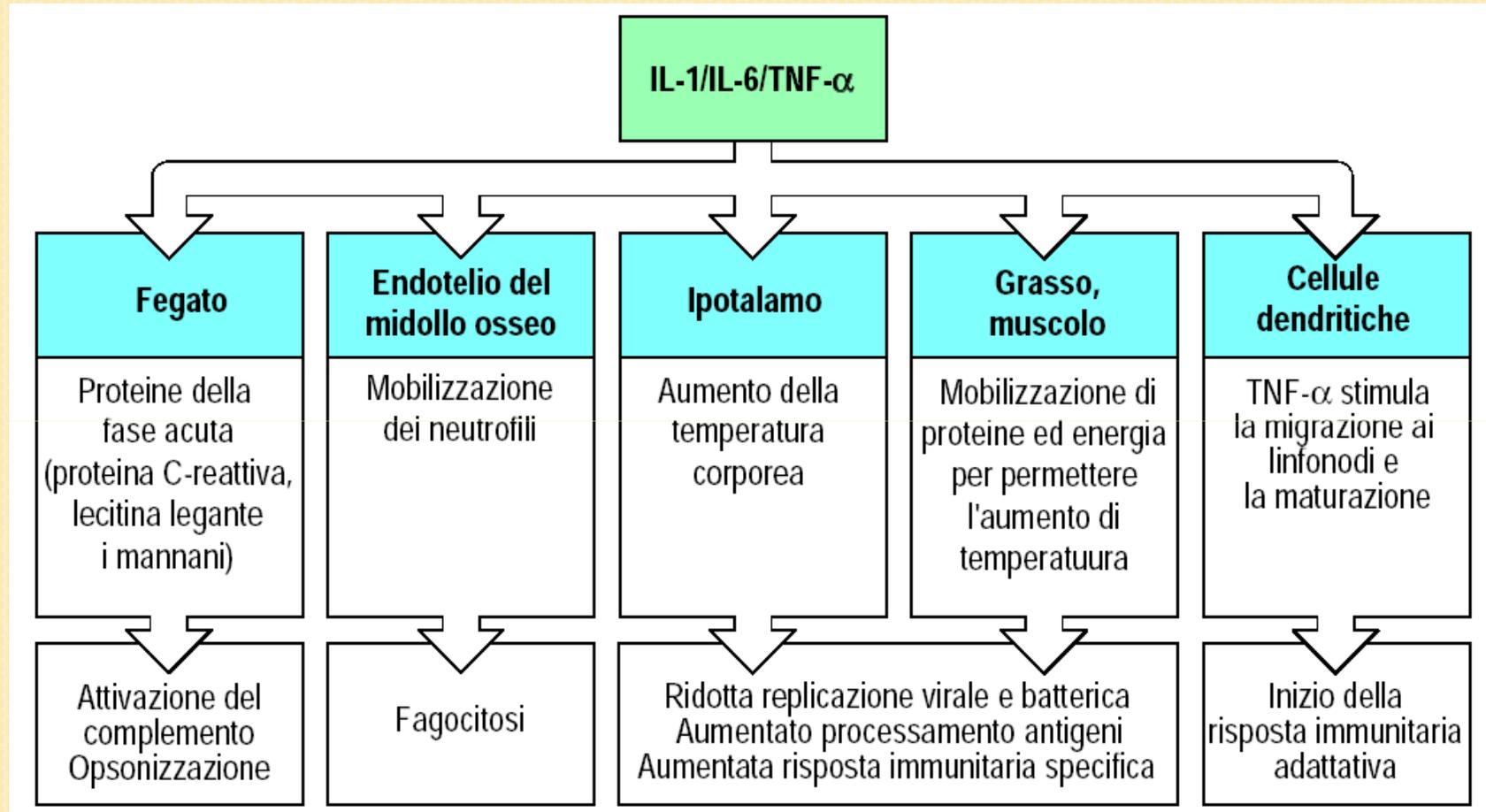
***Sinergico con IL-3 nello stimolazione dell'emopoiesi (neutrofili)***

***Induce la differenziazione delle cellule B***

***Fattore di crescita autocrino per i mielomi***

***Promuove la crescita degli ibridomi***

***Induce la produzione dell'IL-17 e l'inibizione delle cellule T regolatorie***



## Effetti pleiotropici e ridondanti di TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6

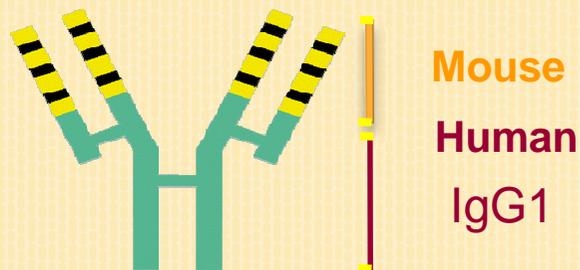
<b>Effetti</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1</b>	<b>IL-6</b>
<b>Pirogeno endogeno</b>	+	+	+
<b>Sintesi delle proteine di fase acuta</b>	+	+	+
<b>Aumento della permeabilità vascolare</b>	+	+	+
<b>Aumento espressione delle CAM</b>	+	+	-
<b>Induzione di chemochine</b>	+	+	-
<b>Induzione di IL-6</b>	+	+	-
<b>Cachessia</b>	+	+	-
<b>Inibizione a livello del midollo osseo</b>	+	-	-

# Farmaci ad attività anti-TNF specifica



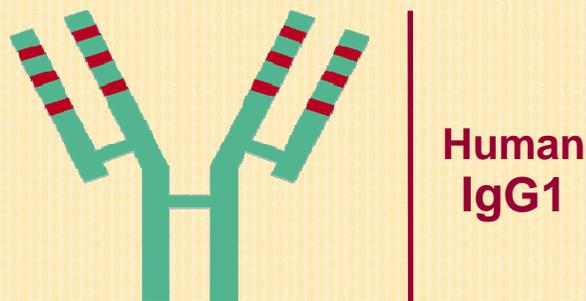
**Etanercept**

Proteina di fusione del recettore umano p75 del TNF-alfa, con la frazione Fc dell'IgG1 umana. Inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari.



**Infliximab**

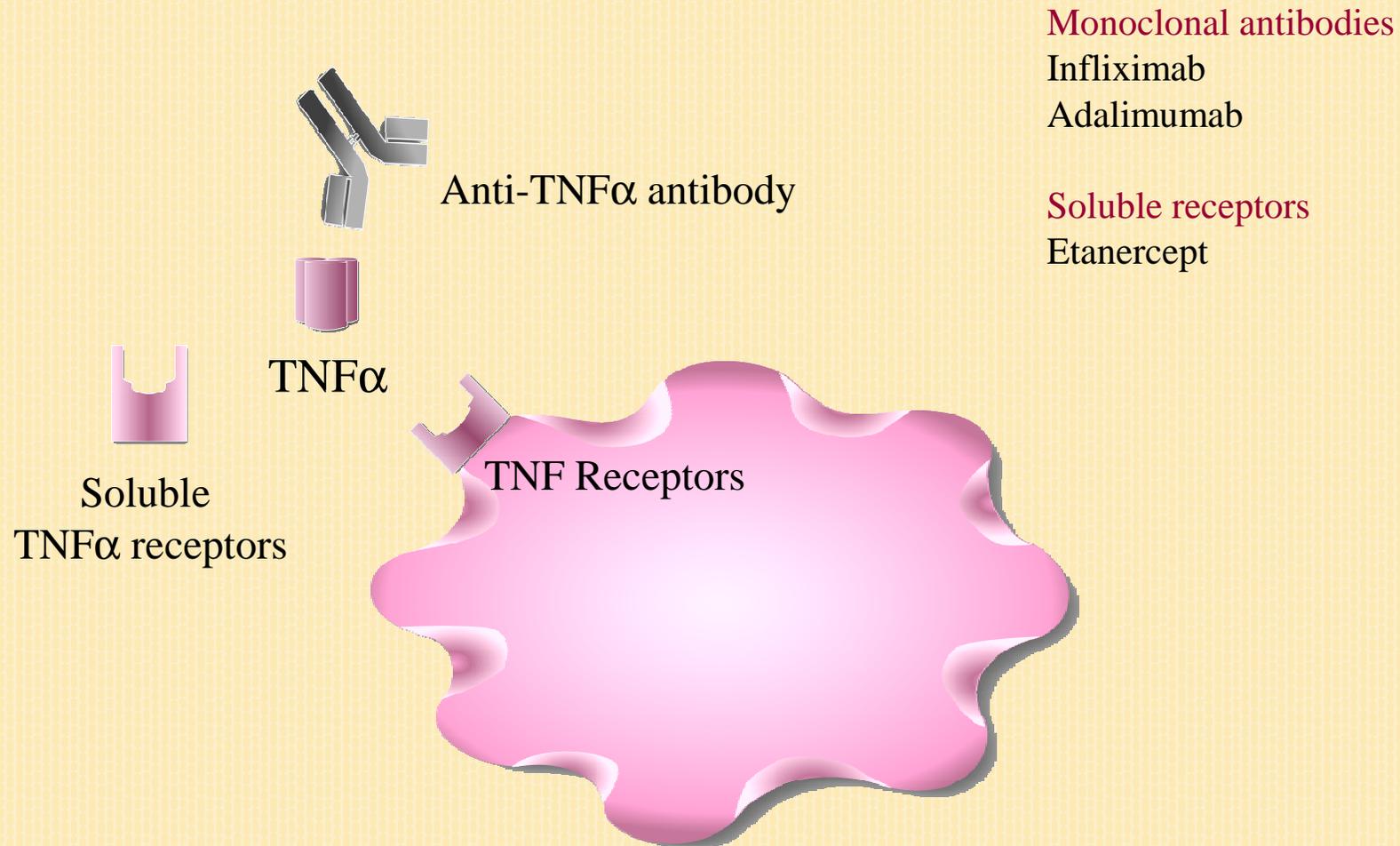
Anticorpo monoclonale chimerico IgG1, umano-murino, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che quella di transmembrana del TNF-alfa, bloccandone l'attività biologica



**Adalimumab**

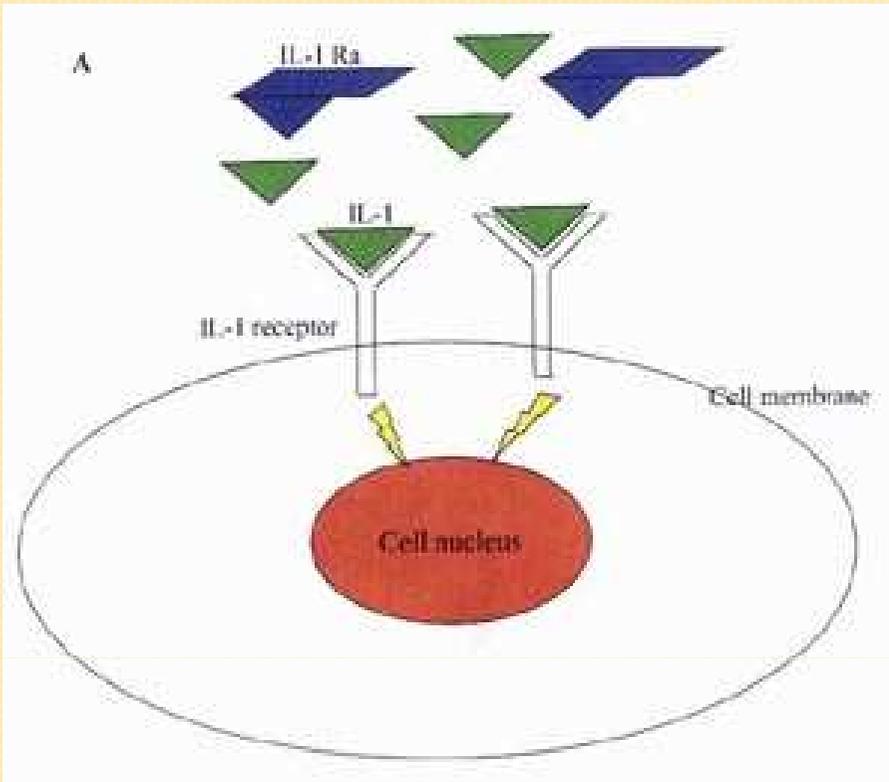
Anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano, specifico per TNF-alfa. Si lega al TNF-alfa con elevata affinità e specificità, bloccando l'attività biologica della forma libera e di quella legata alla membrana.

# Neutralization of TNF $\alpha$



# Inibitori dell'IL-1

L'ANAKINRA è una forma ricombinante, non glicosilata, dell'IL-1Ra, un antagonista endogeno che si lega ai recettori dell'IL-1 e ne inibisce gli effetti pro-infiammatori.



## ANAKINRA

