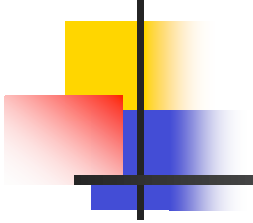


Attivazione dei linfociti T



Attivazione linfociti T: caratteristiche generali

- **Eventi extracellulari**

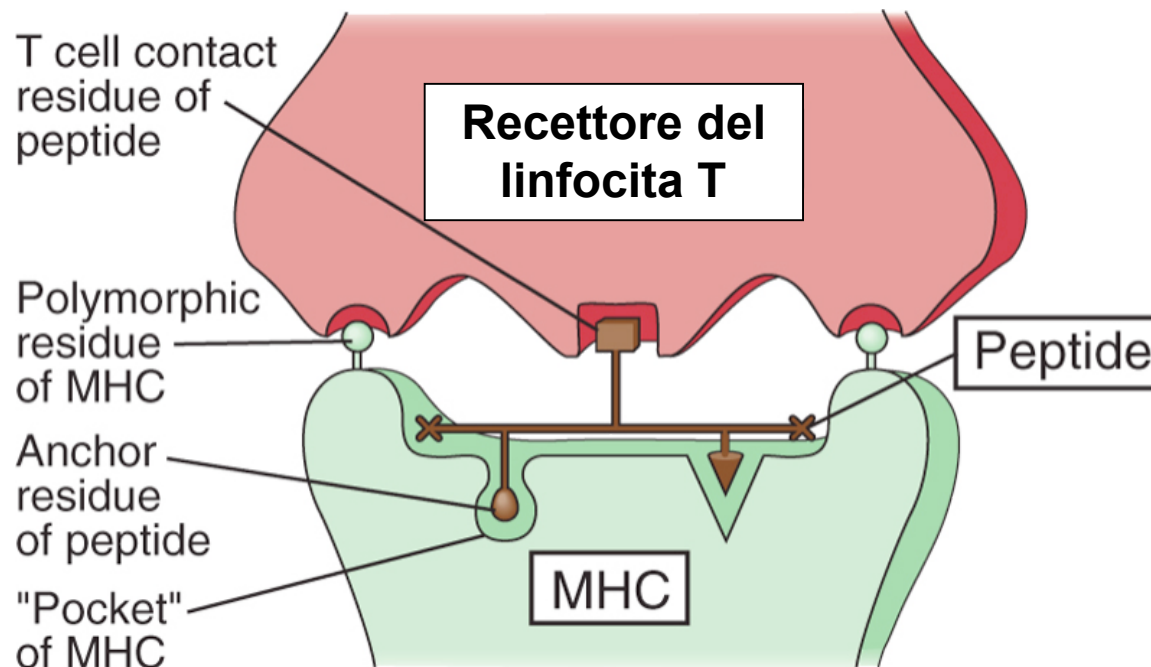
- Riconoscimento dell'antigene
- Interazione dei recettori costimolatori

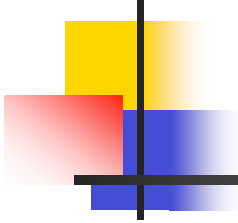
- **Eventi intracellulari**

- Trasduzione del segnale:
Fosforilazione $\Rightarrow$ Cascata Protein-Chinasi $\Rightarrow$
Attivazione Fattori di Trascrizione

Riconoscimento dell'antigene

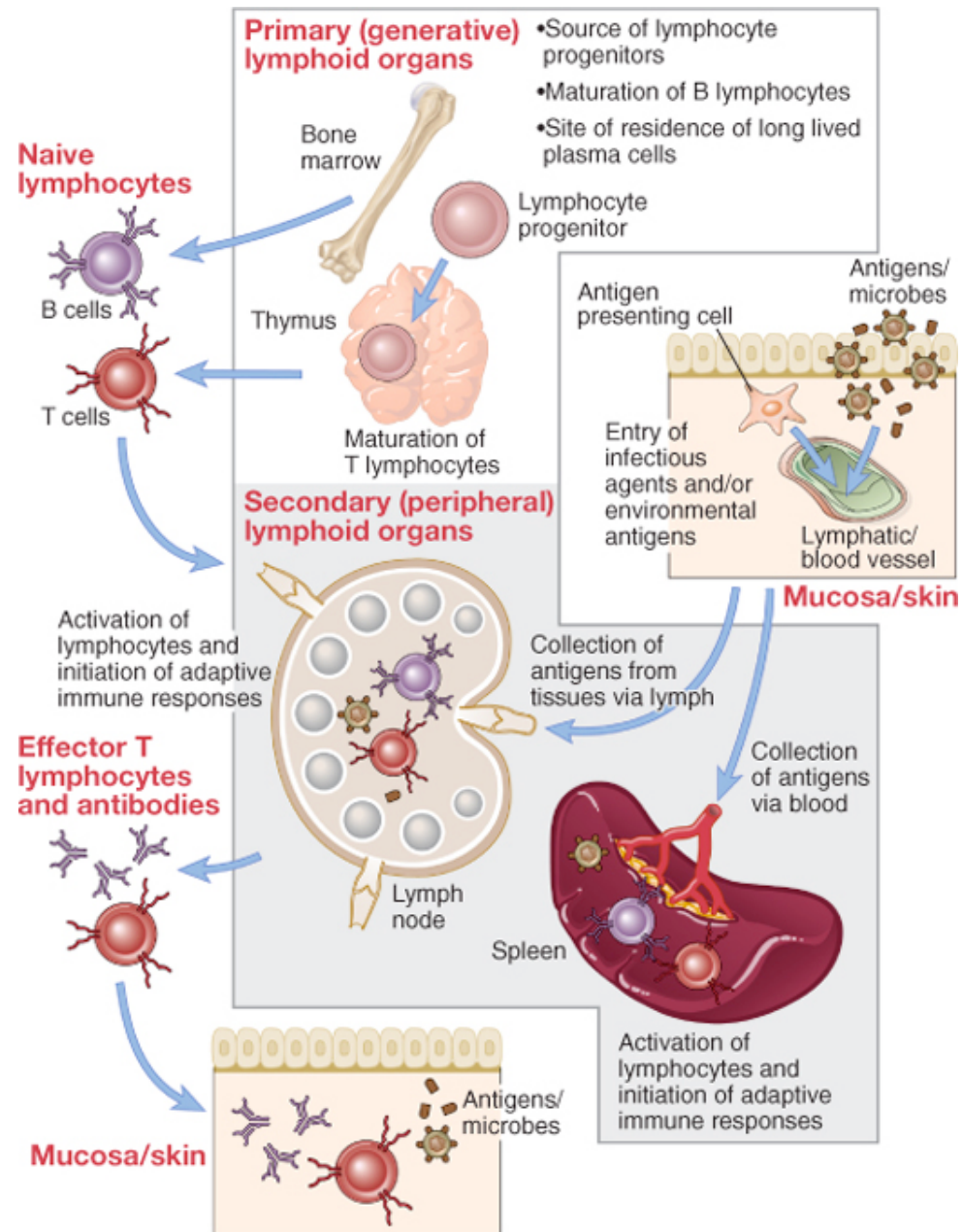
- Il recettore dei linfociti T naïve (TCR) riconosce l'antigene (Ag) legato al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)





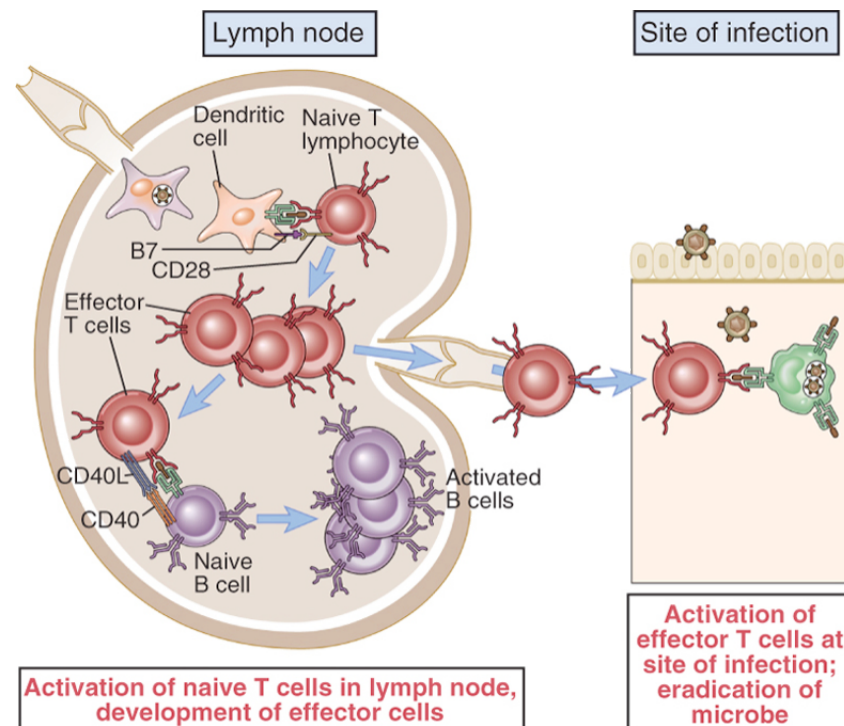
Riconoscimento dell'antigene

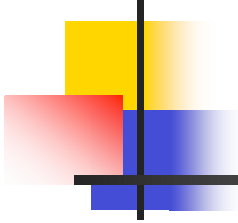
- I linfociti T naïve si attivano negli **organi linfoidi secondari** (linfonodi e milza)
- L'Ag viene presentato dalle **cellule dendritiche (DC) mature**
- I linfociti T attivati migrano nei tessuti periferici e nei siti di infezione



Attivazione nei linfonodi

- Segnale 1 $\Rightarrow$ Interazione TCR-Ag-MHC
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Interazione CD28 (linfocita)-proteine B7 (DC)

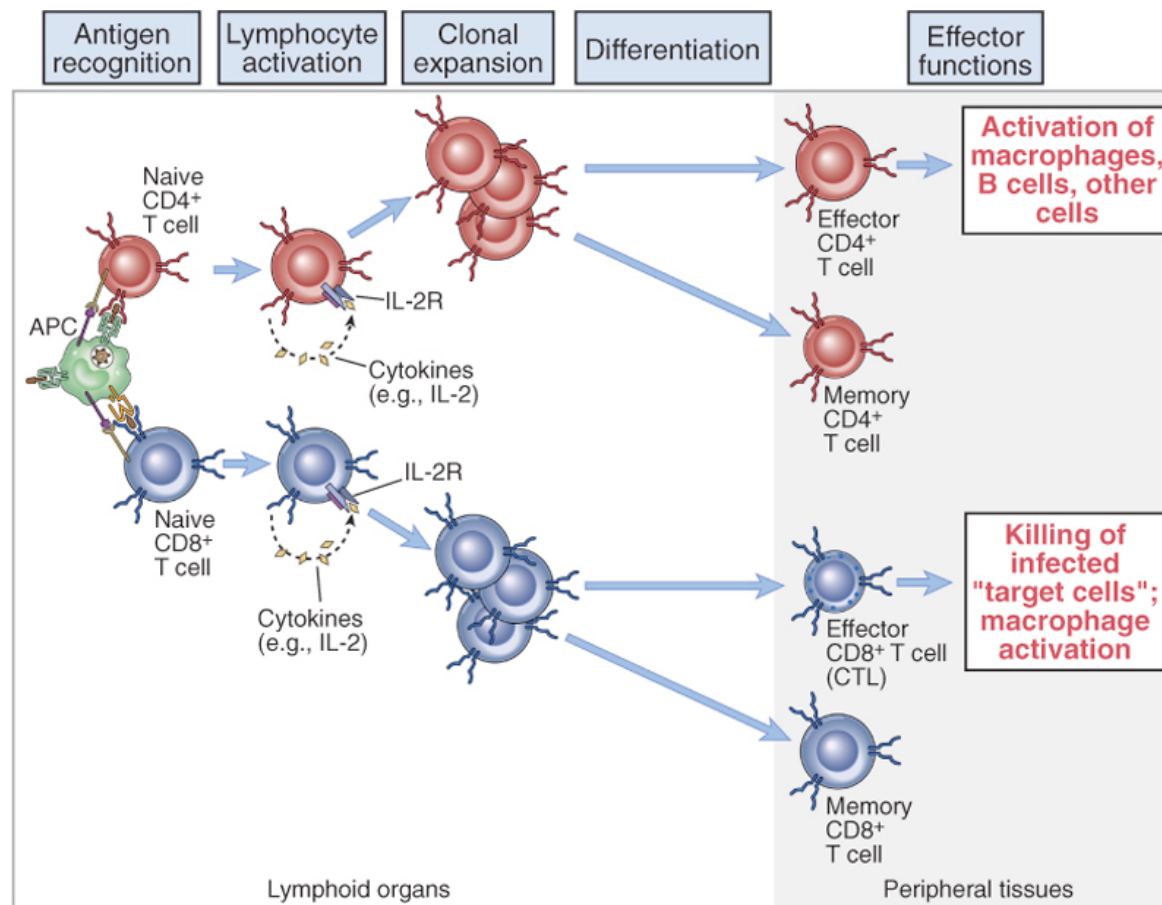


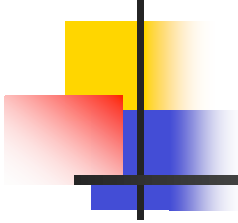


Le fasi della risposta T

- 1) Riconoscimento Ag
- 2) Attivazione linfociti (citochine)
- 3) Espansione clonale (proliferazione)
- 4) Differenziamento (Effettori e Memoria)
- 5) Funzioni:
 - Attivazione macrofagi e cellule B
 - Citotossicità

Le fasi della risposta T

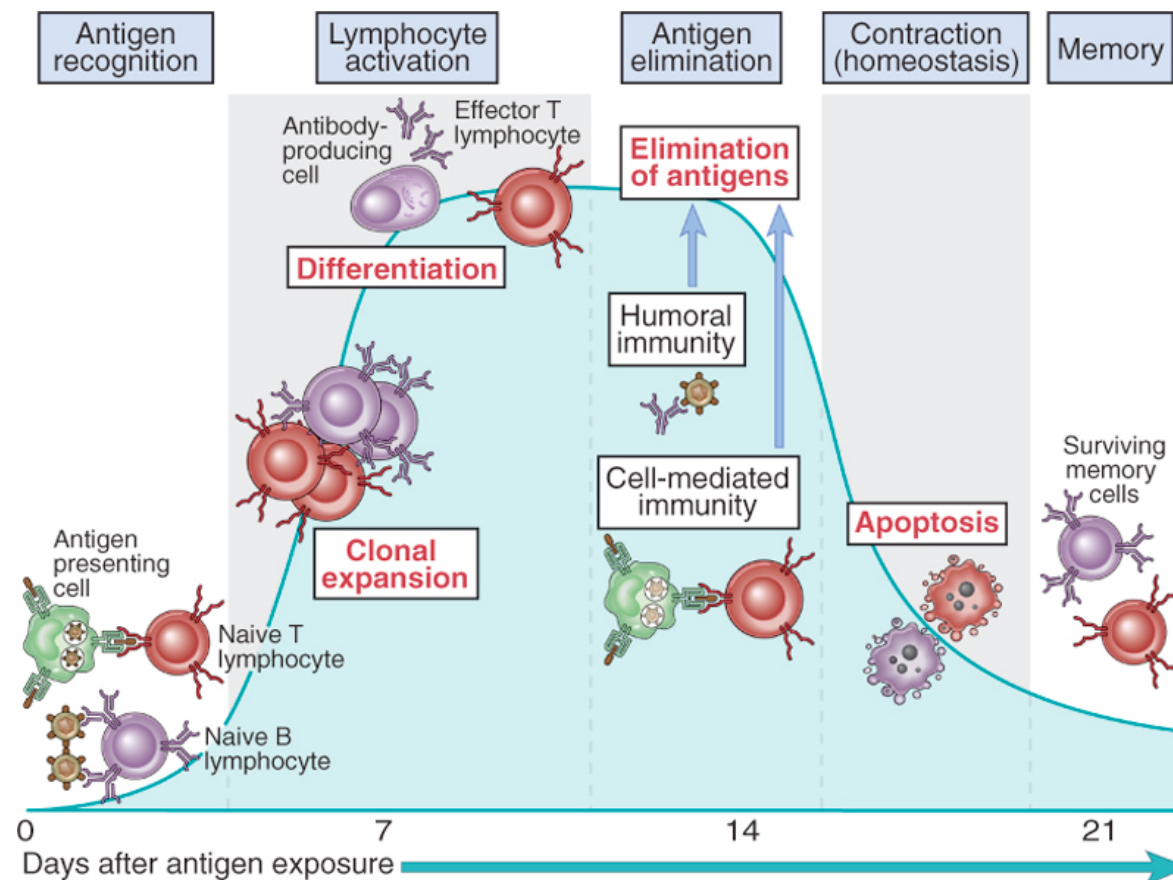




Termine della fase effettrice

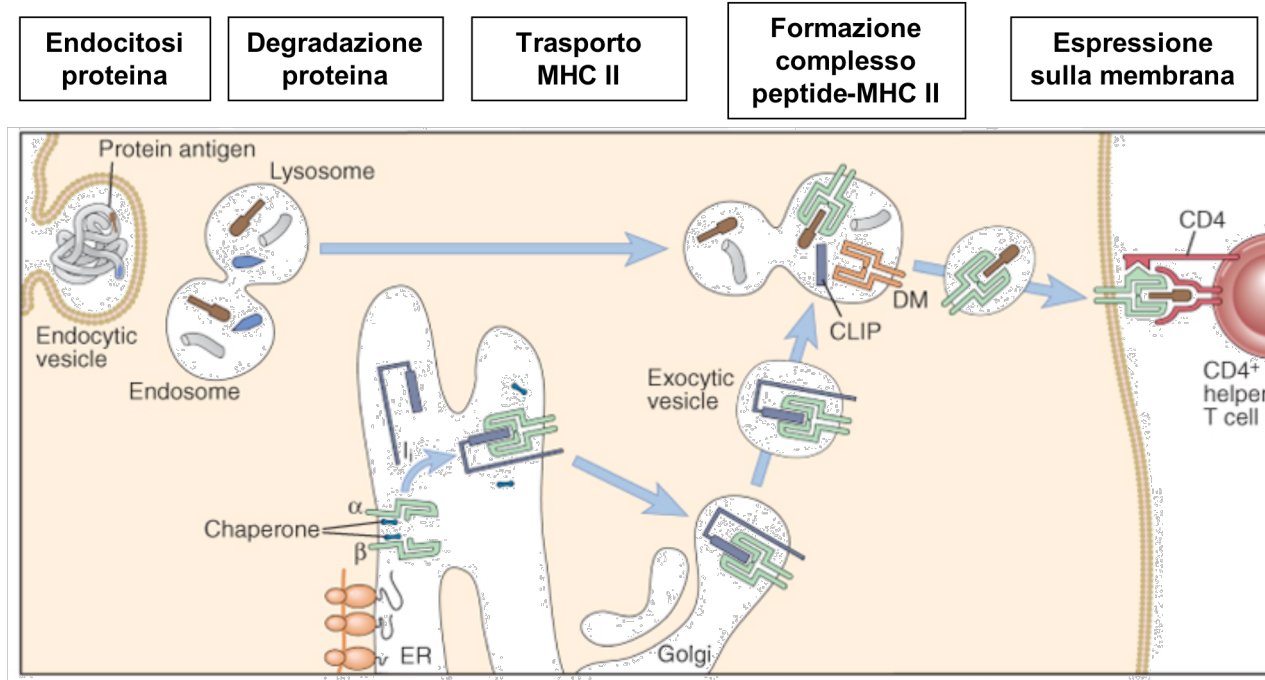
- La risposta T si attenua quando l'Ag viene eliminato
- Niente Ag = niente stimolo di sopravvivenza = Apoptosi
- Sopravvivono solamente i linfociti di memoria

Termine della fase effettrice



Attivazione cellule T CD4⁺

- Il TCR dei CD4⁺ riconosce l'Ag associato a MHC II
- Antigeni **extracellulari** endocitati dalle DC (patogeni, Ag solubili per vaccini)





Attivazione cellule T CD4⁺

- Segnale 1 $\Rightarrow$ Riconoscimento Ag
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Molecole costimolatorie (essenziale per CD4⁺) e citochine (IL-12)

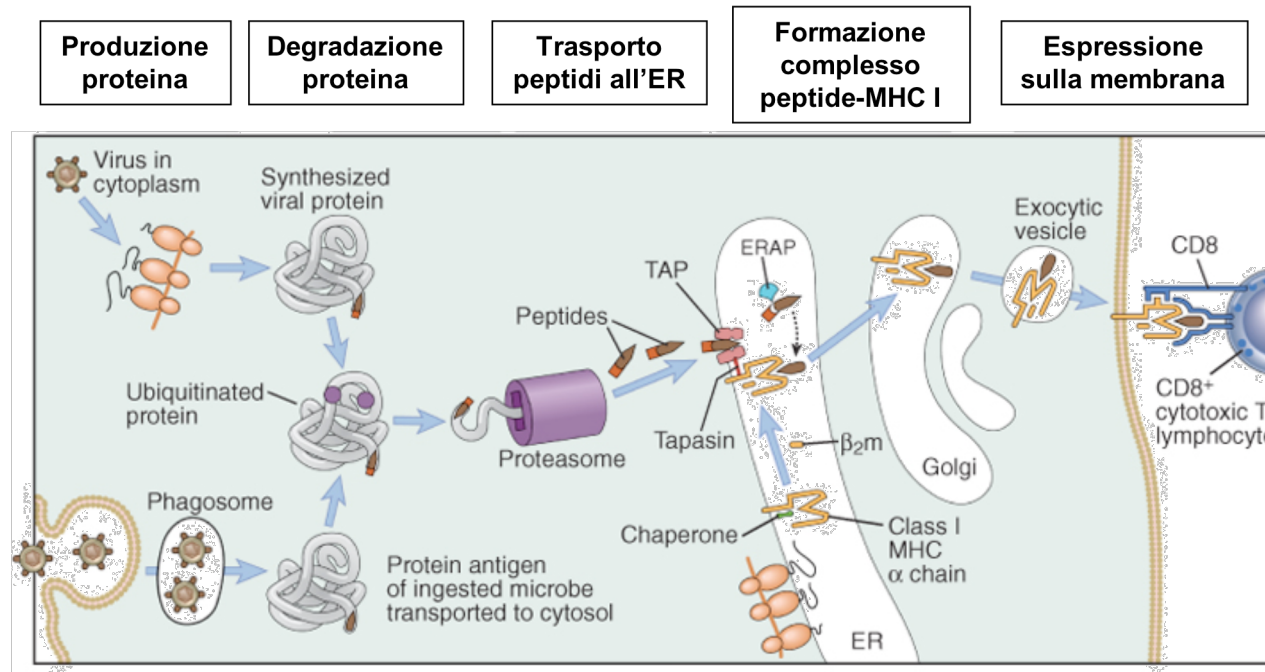
Espansione clonale $\Rightarrow$ processo autocrino mediato da IL-2 (aumento fino a **1000 volte** dei T Ag-specifici)

Differenziamento:

- CD4⁺ effettori (helper) attivano DC, macrofagi, linfociti B
- CD4⁺ di memoria rispondono alle successive esposizioni dell'Ag

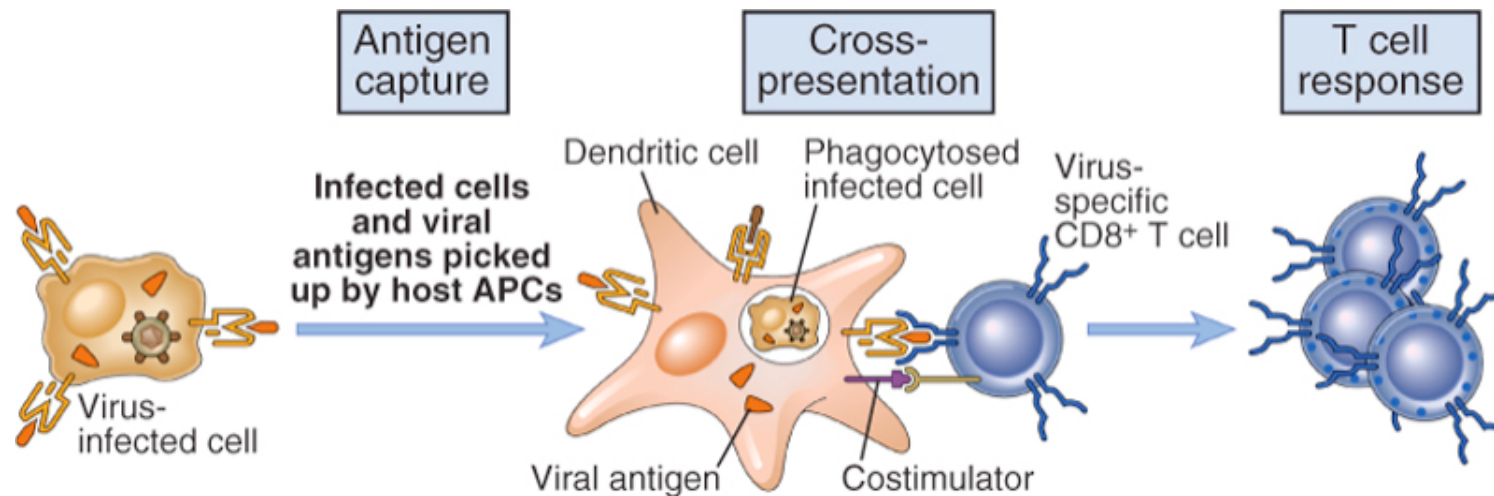
Attivazione cellule T CD8⁺

- Il TCR dei CD8⁺ riconosce l'Ag associato a MHC I
- Antigeni **intracellulari** presentati dalle DC (virus, cellule tumorali ingerite)



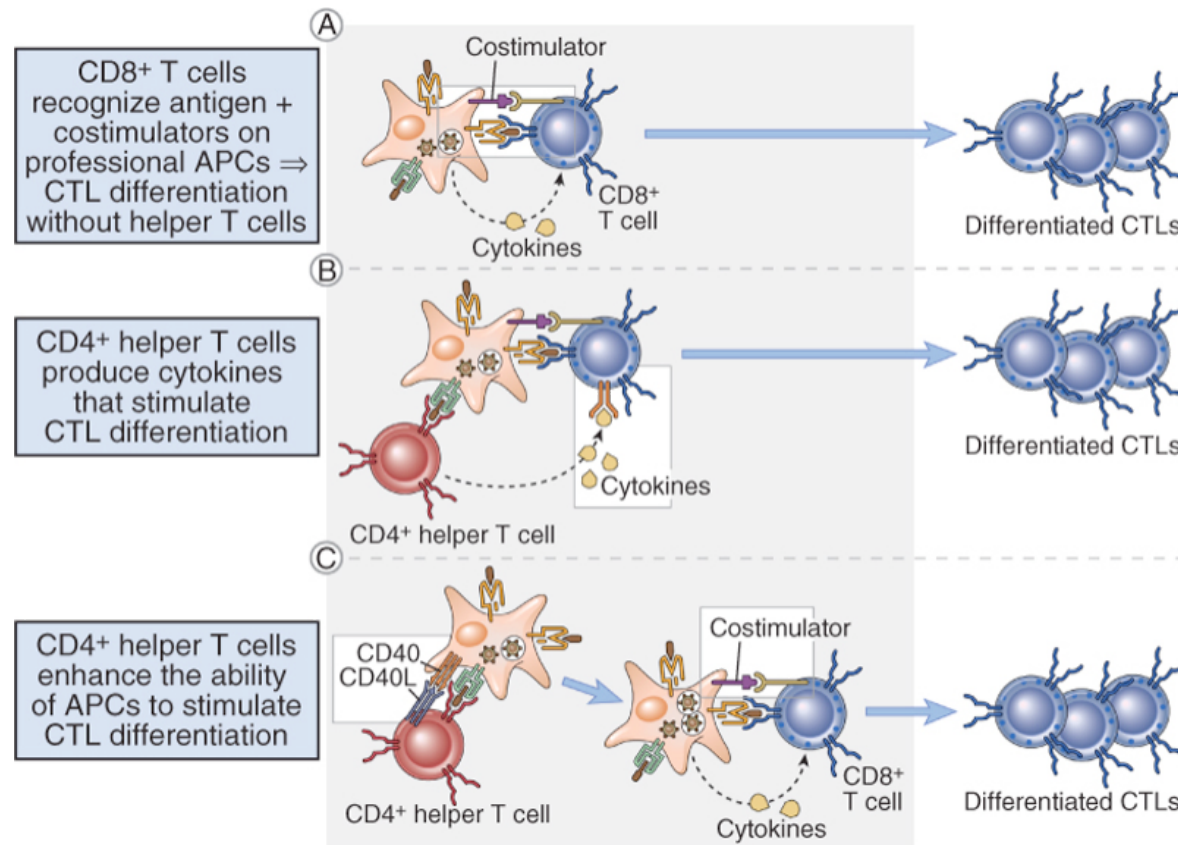
Attivazione cellule T CD8⁺

- Cross-presentazione:
DC presenta Ag derivanti da un'altra cellula
(infettata o tumorale)



Attivazione cellule T CD8⁺

- Segnale 2 $\Rightarrow$ Costimolo oppure CD4⁺ helper





Attivazione cellule T CD8⁺

- Segnale 1 $\Rightarrow$ Riconoscimento Ag
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Molecole costimolatorie / cellule T CD4⁺

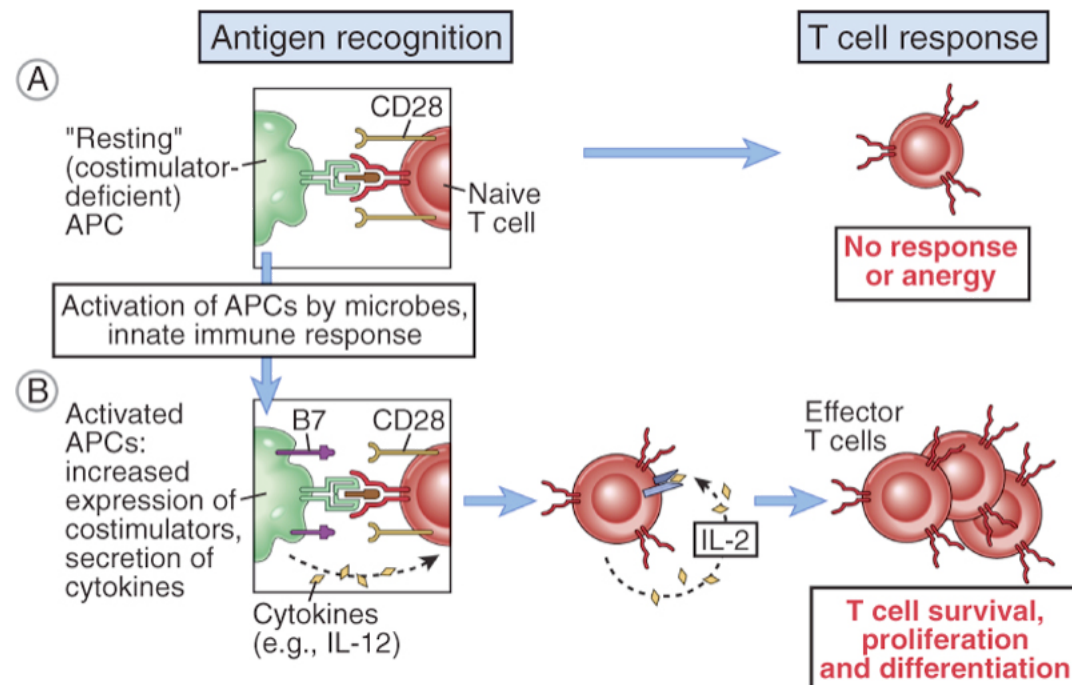
Espansione clonale $\Rightarrow$ processo autocrino mediato da IL-12, IL-15, IL-7 (aumento fino a **100.000 volte** dei T Ag-specifici)

Differenziamento:

- CD8⁺ citotossici
- CD8⁺ di memoria

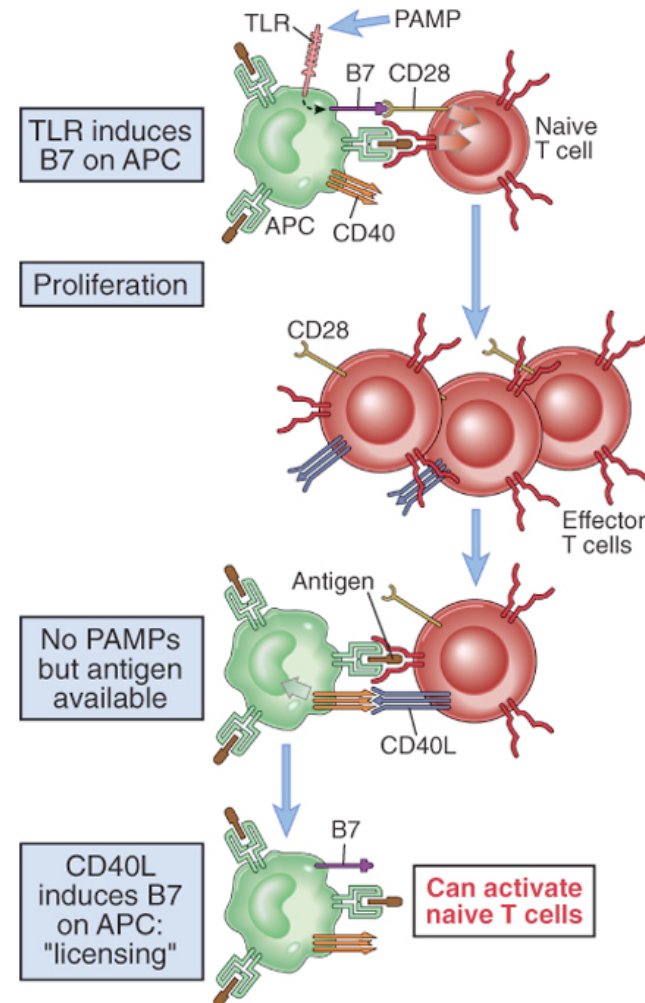
Molecole costimolatorie

- Linfocita T $\Rightarrow$ CD28
- APC $\Rightarrow$ molecole B7



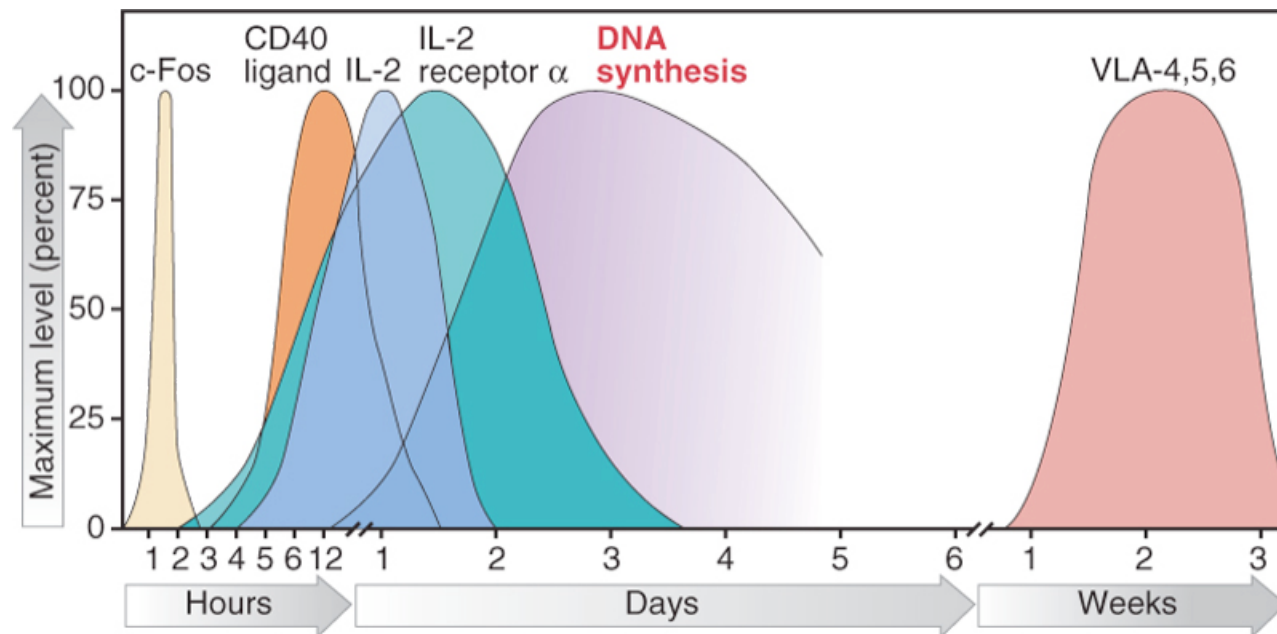
Molecole costimolatorie

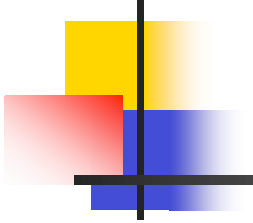
- Espressione **regolata**:
 - Recettori Toll-like
 - IFN γ
 - Recettore CD40



Trasduzione del segnale di attivazione

- Eventi **intracellulari**:
 - Espressione di geni silenti
 - Replicazione del DNA

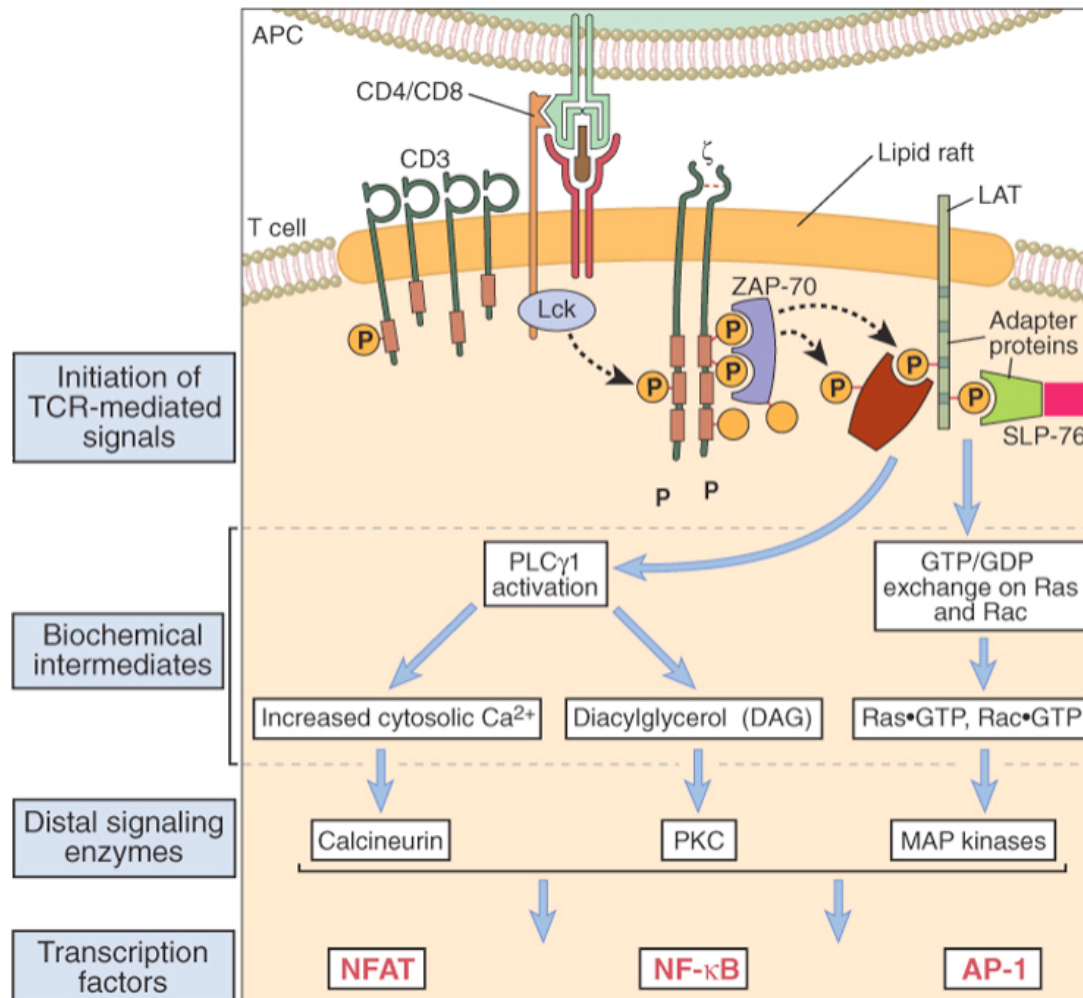


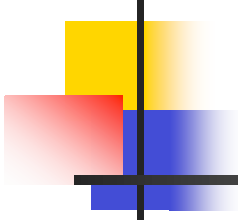


Trasduzione del segnale di attivazione

- 1) Attivazione tirosin-chinasi
(Membrana cellulare)
- 2) Cascata chinasi MAP e calcineurina
(Citoplasma)
- 3) Attivazione fattori di trascrizione
(Nucleo)

Trasduzione del segnale di attivazione





Attivazione Tirosin-Chinasi

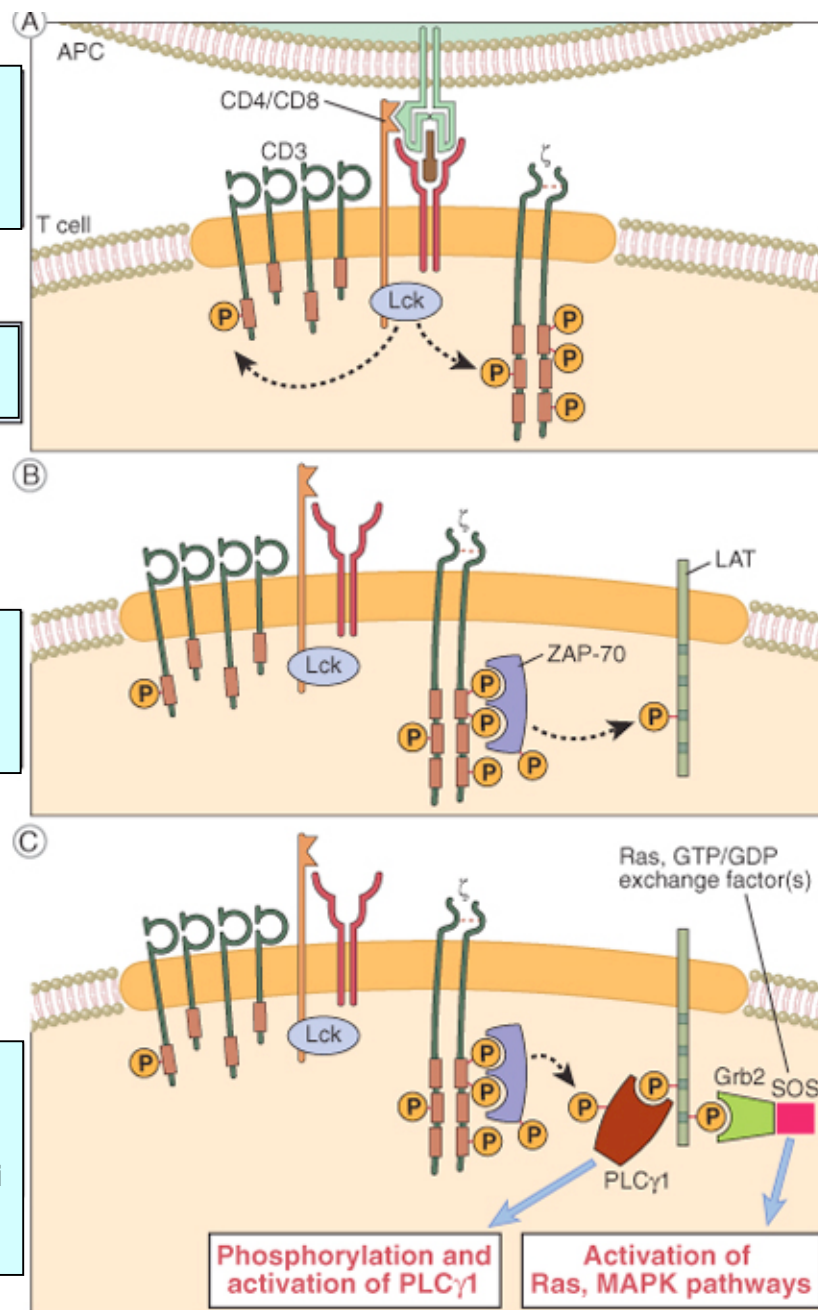
- **Proteine coinvolte:**
 - Tirosin-chinasi Lck e Fyn
 - Tirosin-chinasi ZAP-70
 - Proteina adattatrice LAT
 - Fosfolipasi C1
 - Attivatore della proteina Ras

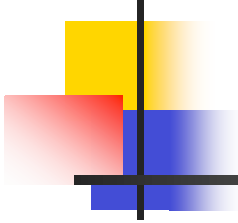
Aggregazione TCR e corecettori dopo il riconoscimento dell'antigene

Lck si attiva e fosforila la catena ζ

ZAP-70 riconosce le fosfotirosine e fosforila la proteina adattatrice LAT

La fosfolipasi C1 riconosce le fosfotirosine e viene attivata da ZAP-70. Si ancora l'attivatore di Ras



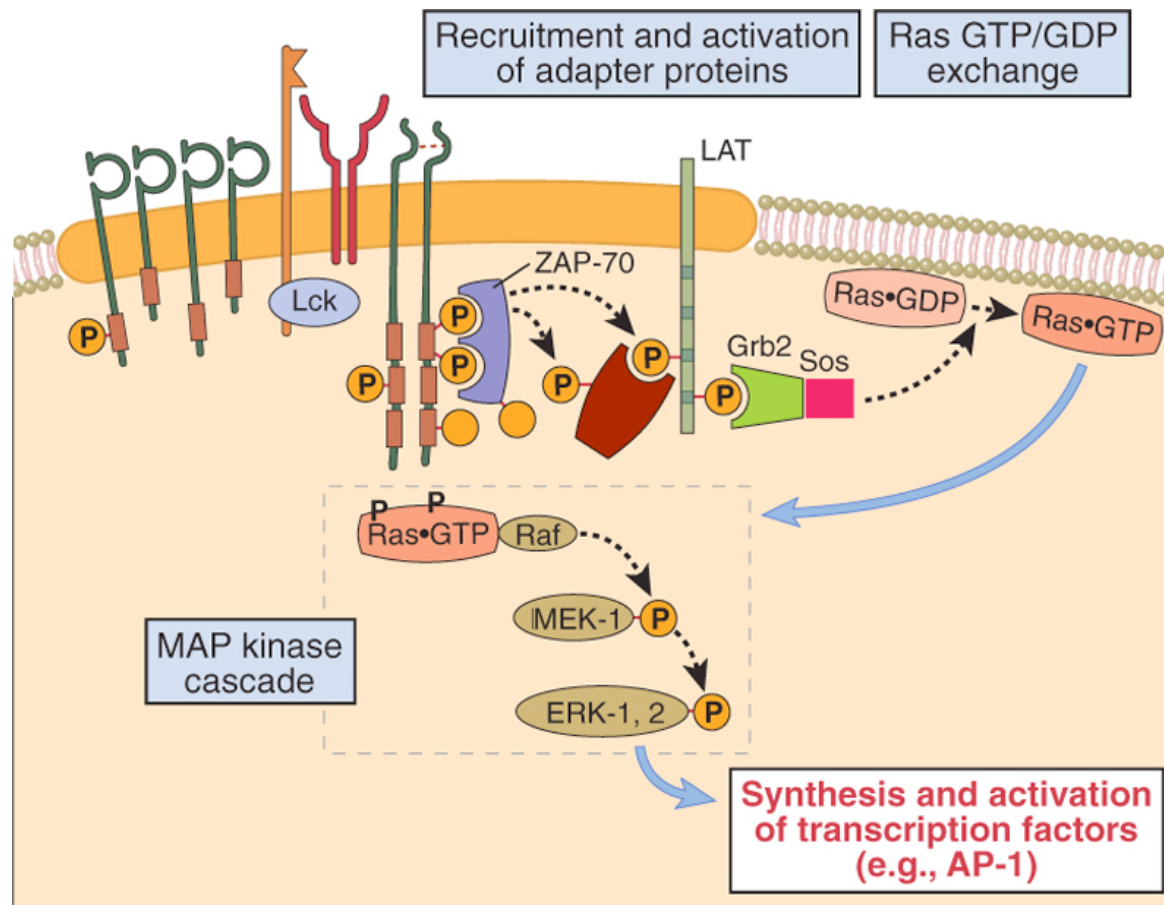


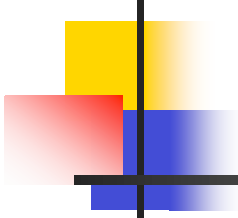
Cascata delle chinasi MAP

- **Proteine coinvolte:**

- Proteine G (Ras e Rac) $\Rightarrow$ Attivatori
- MAP chinasi (ERK e JNK) $\Rightarrow$ Cascata enzimatica

Cascata delle chinasi MAP

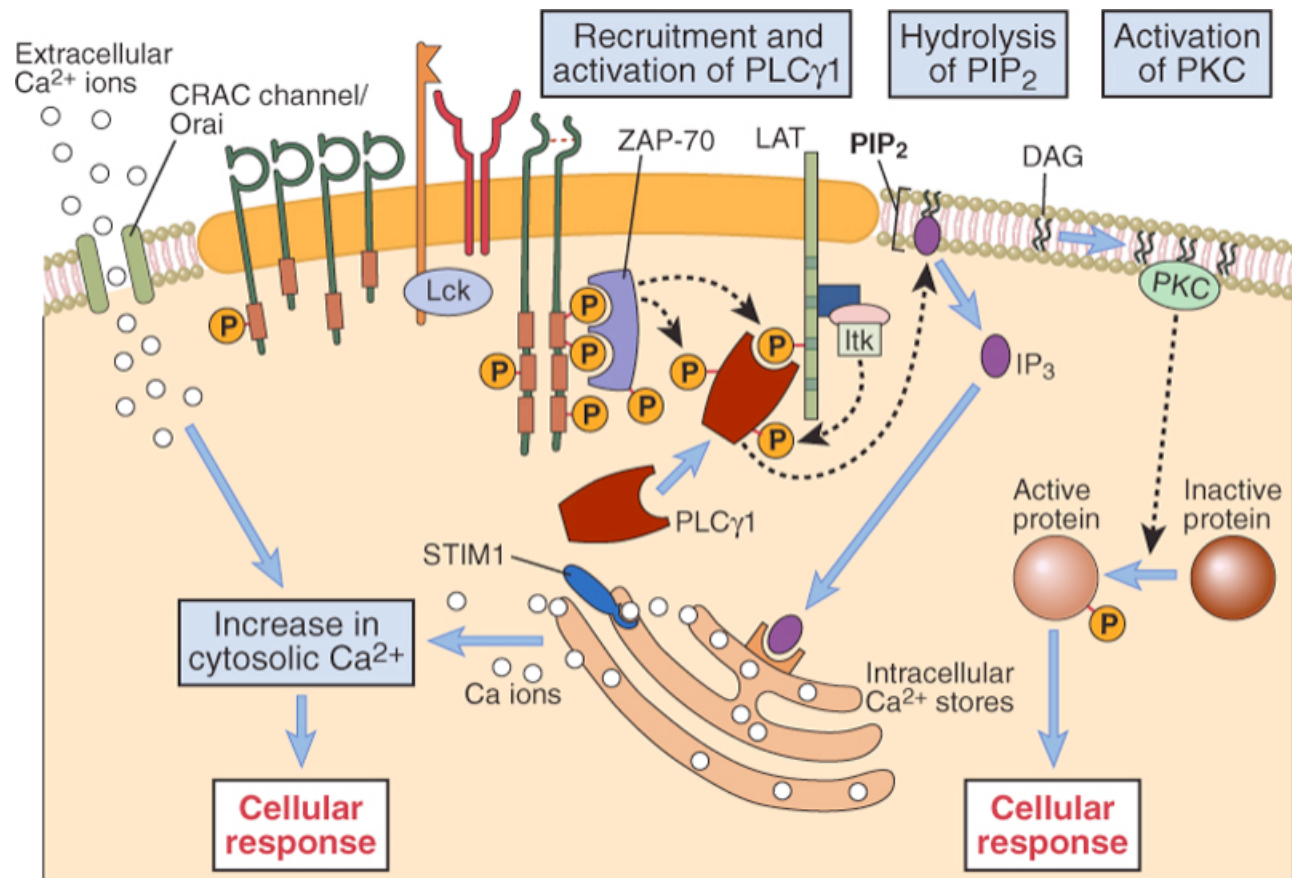


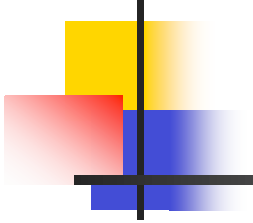


Attivazione fosfolipasi C1

- Idrolisi fosfatidil-inositolo bifosfato (PIP_2)
- 2 prodotti segnale:
 - inositolo trifosfato (IP_3)
 - Diacilglicerolo (DAG)
- 2 vie attivate:
 - Aumento calcio $\Rightarrow$ Calcineurina
 - Protein chinasi C $\Rightarrow$ NF- κ B attivo

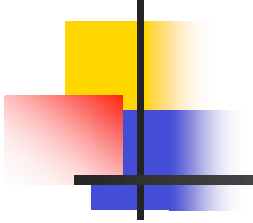
Attivazione fosfolipasi C1





Attivazione fattori di trascrizione

- Le diverse vie di trasduzione del segnale convergono nel nucleo
- Espressione di geni silenti (citochine)
- Aumento di proteine per la sopravvivenza cellulare



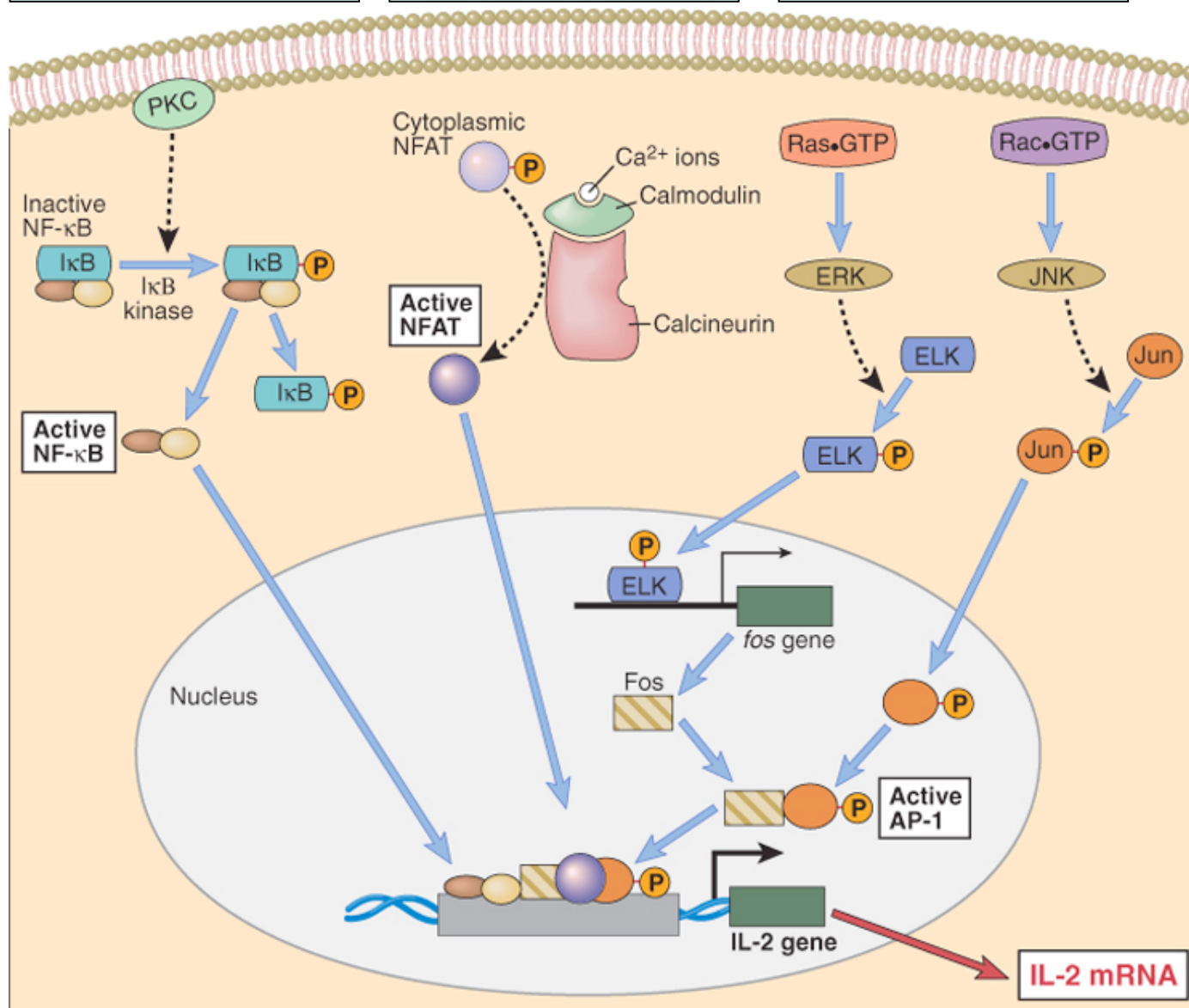
Attivazione fattori di trascrizione

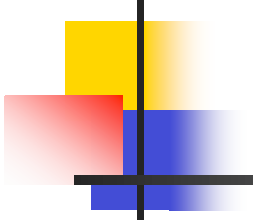
- Calcineurina $\Rightarrow$ **NFAT**
- Chinasi MAP $\Rightarrow$ **AP-1**
- Protein chinasi C $\Rightarrow$ **NF- κ B**

Fosforilazione, rilascio
e degradazione di IκB

Defosforilazione di
NFAT

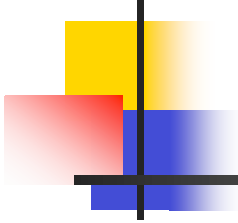
Cascata delle chinasi
MAP





Regolazione dei meccanismi di attivazione

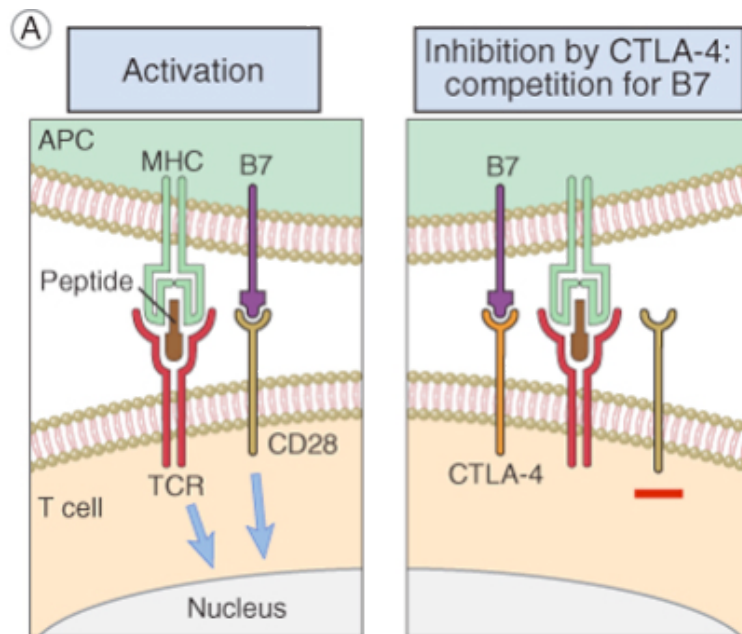
- Omeostasi $\Rightarrow$ Equilibrio stimolo-inibizione
- Fosforilazione $\Leftrightarrow$ Defosforilazione
- Sintesi $\Leftrightarrow$ Degradazione
- Competizione dei recettori



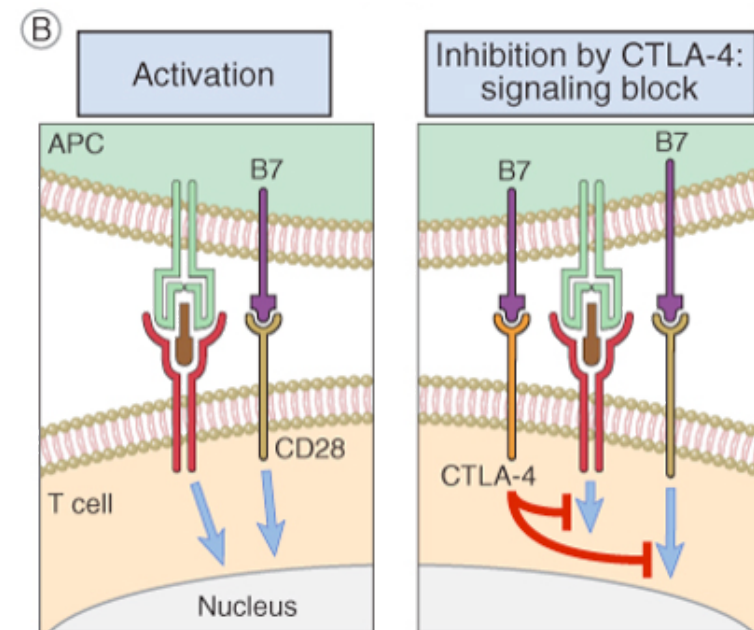
Inibizione di CD28

- Recettore inibitore CTLA-4:
 - Espressione linfociti T **attivati**
 - Alta affinita' per le proteine B7
 - Attivazione protein-fosfatasi
- Tolleranza antigeni self
- Modulazione risposte anti-tumorali

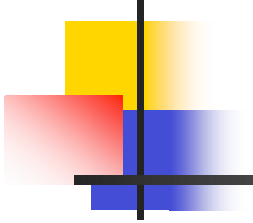
Inibizione di CD28



Competizione per B7



Attivazione fosfatasi



Ubiquitinazione e degradazione

- Ubiquitinazione:
 - Modificazione proteica (Ubiquitina Ligasi)
 - Segnale di degradazione
 - Reversibile (Deubiquitinasi)

- Degradazione:
 - A) Proteasoma
 - B) Endocitosi e Lisosoma

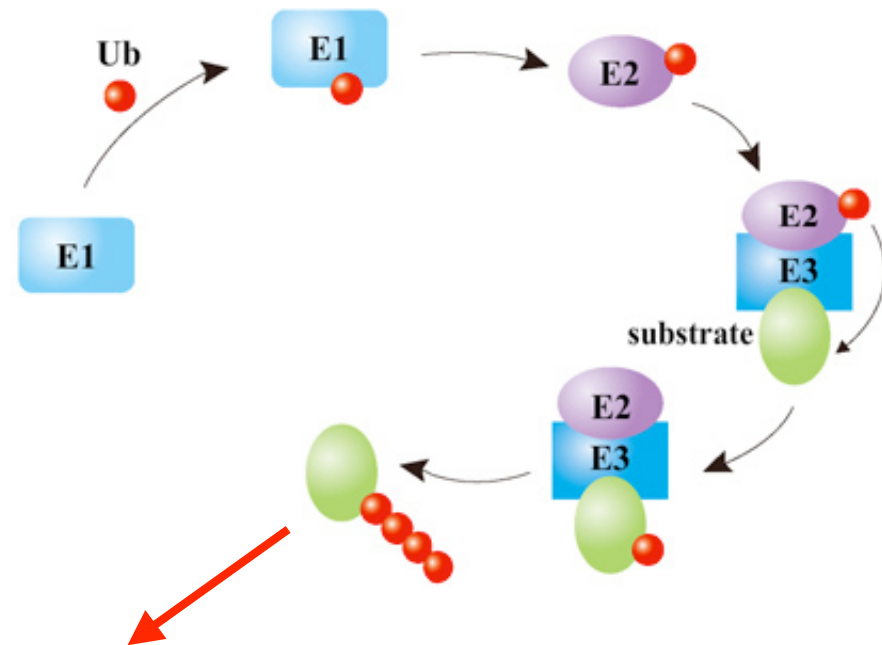
Proteina $\Rightarrow$ Peptidi

Ubiquitinazione e degradazione

E1: Attivazione ubiquitina

E2: Coniugazione ubiquitina

E3: Ligasi ubiquitina



Degradazione
proteolitica

Disattivazione del segnale TCR

- Reclutamento E3 ligasi $\Rightarrow$ Cbl-b
- Ubiquitinazione CD3 a ZAP-70
- Endocitosi e degradazione

